

(4)

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-076878

(43)Date of publication of application : 16.03.1990

(51)Int.CI.

C07D471/06  
// A61K 31/47

(21)Application number : 01-135552

(22)Date of filing : 29.05.1989

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(72)Inventor : SUGAYA SUSUMU  
MIMURA YUKITERU  
SHIDA YASUSHI  
OSAWA YUTAKA  
MATSUKUMA MASAO  
AKINAGA SHIRO  
MORIMOTO MAKOTO

(30)Priority

Priority number : 63151677 Priority date : 20.06.1988 Priority country : JP

## (54) PYRAZOLOACRYDONE DERIVATIVE

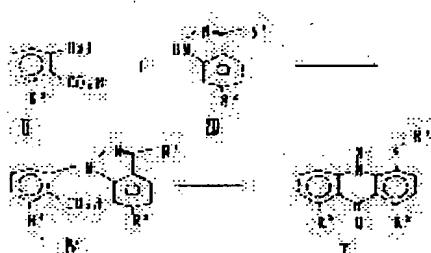
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: Compounds represented by formula I [R1 is CH<sub>2</sub>X [X is H, halogen, OR<sub>4</sub>, SR<sub>4</sub> (R<sub>4</sub> is H or alkyl), etc.] or COY (Y is H, OR<sub>4</sub>, etc.); R<sub>2</sub> is H, halogen, NO<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>AR<sub>4</sub>B (R<sub>4</sub>A and R<sub>4</sub>B are R<sub>4</sub>, heterocycle together with N bonded thereto or alkanoyl) or OR<sub>4</sub>C (R<sub>4</sub>C is R<sub>4</sub>); R<sub>3</sub> is H, halogen, OH, alkoxy or benzyloxy} and salts thereof.

EXAMPLE: 2-Carboxy-6H-pyrazolo[4,5,1-d,e]acridin-6-one.

USE: An antineoplastic agent effective to leukemia, stomach cancer, colon cancer, lung cancer, mammary cancer, uterine cancer, etc., of mammals including human.

PREPARATION: A 2-halogenobenzoic acid of formula II is reacted with an equimolar imidazole in the presence of an base and cupric oxide as a catalyst and the resultant compound of formula IV is heated and cyclized in an acid such as sulfuric acid or polyphosphoric acid, thus obtaining a compound of formula I.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

## ⑫ 公開特許公報 (A) 平2-76878

⑬ Int. Cl. 5

C 07 D 471/06  
// A 61 K 31/47

識別記号

ADU

序内整理番号

8829-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)3月16日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全36頁)

⑭ 発明の名称 ピラゾロアクリドン誘導体

⑮ 特願 平1-135552

⑯ 出願 平1(1989)5月29日

⑰ 优先権主張 ⑯ 昭63(1988)6月20日 ⑯ 日本 (JP) ⑯ 特願 昭63-151677

⑱ 発明者 菅 谷 享 奈良県奈良市三碓町696

⑱ 発明者 三 村 幸 塚 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

⑱ 発明者 志 田 康 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1

⑱ 発明者 大 澤 直 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

⑱ 発明者 松 限 征 夫 東京都練馬区大泉町5-29-12

⑱ 発明者 秋 永 士 朗 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

⑱ 発明者 森 本 風 静岡県駿東郡長泉町下土狩203-5

⑰ 出願人 協和醸酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

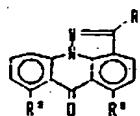
## 明細書

## 1. 発明の名称

ピラゾロアクリドン誘導体

## 2. 特許請求の範囲

式



(式中、R¹は、-CH₂X【式中、Xは水素、ハロゲン、-NR¹¹R¹²】(式中、R¹¹およびR¹²は同一または異なってR¹を表わすか、または隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を表わす)、-OR¹または-SR¹を表わし、R¹は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わし、該アルキル基の置換基は、ハロゲン、-NR¹¹R¹²(式中、R¹¹およびR¹²は同一または異なってR¹を表わすか、または隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を表わす)、-COY【式中、Yは水素、-NR¹¹R¹²(式中、R¹¹およびR¹²は前記と同様である)または-OR¹(式中、R¹は前記と同様である)を表わす】を表わし、R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、-NR¹¹R¹²(式中、R¹¹およびR¹²は、前記R¹¹およびR¹²の定義と同様であるか、あるいはハロゲンで置換されていてもよい低級アルカノイルを表わす)または-OR¹(式中、R¹は前記R¹の定義と同様である)を表わし、R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシルまたはベンジルオキシを表わす)で表わされるピラゾロアクリドン誘導体およびその製造上

-OR¹または-SR¹を表わし、R¹は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わし、該アルキル基の置換基は、ハロゲン、-NR¹¹R¹²(式中、R¹¹およびR¹²は同一または異なってR¹を表わすか、または隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を表わす)、-OR¹または-SR¹を表わし、R¹は水素または低級アルキルを表わす】または-COY【式中、Yは水素、-NR¹¹R¹²(式中、R¹¹およびR¹²は前記と同様である)または-OR¹(式中、R¹は前記と同様である)を表わす】を表わし、R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、-NR¹¹R¹²(式中、R¹¹およびR¹²は、前記R¹¹およびR¹²の定義と同様であるか、あるいはハロゲンで置換されていてもよい低級アルカノイルを表わす)または-OR¹(式中、R¹は前記R¹の定義と同様である)を表わし、R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシルまたはベンジルオキシを表わす)で表わされるピラゾロアクリドン誘導体およびその製造上

許容される場。

### 3. 明白の詳細な説明

### 虚構上の利用分野

本発明は、抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体に関する。

## 従来の技術

ピラゾロアクリドン誘導体としては、6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン [後述する式(1)においてR'~R"が水素原子である化合物]が知られている [Ann. Chem., 677, 157 (1964)] が、抗腫瘍活性については知られていない。

抗腫瘍活性を有する4種性複素環化合物として、アントラキノンとピラゾール環がペリ結合したアントラキノンとピラゾール-6(2H)-オニン誘導体が開示されている(特開昭59-51268号公報)。

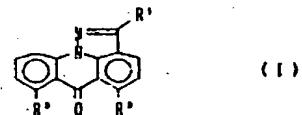
### 黎明が解決しようとする課題

本発明は、ピラゾロアクリドン誘導体が、抗腫瘍活性を有するという新しい知見のもとに、抗腫瘍

傷剤として期待される新規ビラゾロアクリドン誘導体を提供することにある。

### ・課題を解決するための手段

本発明は、式(1)



(式中、R' は、 $-CH_2X$  [式中、X は水素、  
ハロゲン、 $-NR''R'''$  (式中、R'' および R''' は同一または異なる R' を表わすか、または隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を表わす)、 $-OR'$  または  $-SR'$  を表わし、R' は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わし、該アルキル基の置換基は、ハロゲン、 $-NR''R'''$  (式中、R'' および R''' は同一または異なる R' を表わすか、または隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を表わす)、 $-OR'$  または  $-SR'$  を表わし、R' は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わし、

2

R' の定義において、構成する複素原子と共に形成される複素環としては、5～7員環の複素環を意味し、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、N-置換ピペラジン、ホモピペラジンおよびN-置換ホモピペラジン等の脂環式複素環およびイミダゾール、オキサゾールおよびチアゾール等の芳香族複素環が包含され、該型換基としては、低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい低級アルカノイル等があげられる。

式(1)の各基の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシルにおけるアルキル部分は、直鎖もしくは分枝状の炭素数1～6の例えは、メチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、カーベンチル、イソベンチルおよびカーベンキシル等が、また、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子がそれぞれ包含される。また、低級アルカノイルは直鎖もしくは分枝状の

また、低級アルカノイルは直鎖もしくは分岐状の

特開平2-76878 (3)

炭素数1～6の例えは、ホルミル、アセチル、ブロピオニル、ループチリル、イソブチリルおよびルーベンタノイル等が含まれ、1～3個の前記したと同様のハロゲンで置換されていてもよい。

化合物(I)の整理上許容される塩は、整理上許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

化合物(I)の整理上許容される酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フルマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、整理上許容される金属塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウム塩、亜鉛塩もあげられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、整理上許容される有機アミン付加塩としてはモルホリン、ビペリジン等の付加塩、整理上許容されるアミノ酸付加

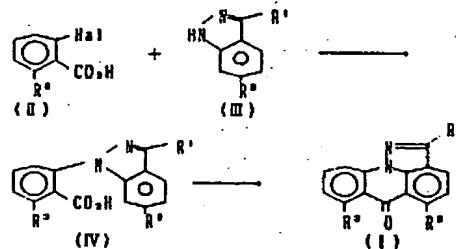
塩としてはリジン等の付加塩があげられる。

以下、化合物(I)の製造法を説明する。しかし、化合物(I)の製造法は、それらに限定されるものではない。

なお、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等の手段、酸化、還元、加水分解反応等の方法に付すことにより容易に実施することができる。

方法1.

化合物(I)は次の反応工程に従い得ることができる。



(式中、 $\text{R}^1$ ～ $\text{R}^4$ は前記と同様であり、 $\text{Hal}$ はハロゲンを示す)

ここで、 $\text{Hal}$ で示されるハロゲンは塩素、臭素およびヨウ素の各原子を表す。

反応はまず、2-ハロゲノ安息香酸類(II)と当量のインダゾール類(III)とを塩基および触媒としての酸化銅(II)の存在下、ニトロベンゼン等の不活性溶媒中加熱し化合物(IV)を得る。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム等が好ましく、化合物(II)に対して1～2当量、酸化銅(II)は0.01～0.2当量で好ましくは0.05～0.1当量が用いられる。反応温度は、120～200℃で特に150～180℃が好ましく、反応は通常0.5～12時間で終了する。

次いで、化合物(IV)を硫酸またはポリリン酸等の酸中、加熱することにより環化した化合物(I)を得ることができる。硫酸を用いる場合、硫酸の量は化合物(IV)に対し1～20倍(重量)好ましくは5～10倍である。反応温度は50～

150℃、特に80～120℃が好ましい。ポリリン酸を用いる場合は化合物(IV)に対して5～100倍、好ましくは20～40倍のポリリン酸を用い、80～200℃、特に120～180℃で反応するのが好ましく、通常反応は0.5～12時間で終了する。

原料化合物(II)は市販品あるいは公知方法(実施例記載の文献参照)で入手することができる。また化合物(III)は、J. Am. Chem. Soc., 74, 2009 (1952) およびケミカル・アブストラクツ(CA) 55, 2245b (1966)等に記載の方法あるいはそれに準じて合成することができる。

また、ここに得られる化合物(I)の中には、これを合成中間体として以降に記述する方法2～9等によりさらに新規な化合物(I)を得ることもできる。

方法2：化合物(I)で $\text{R}^1$ が $-\text{CH}_2\text{H}_2\text{O}$ の化合物(I-1)の合成

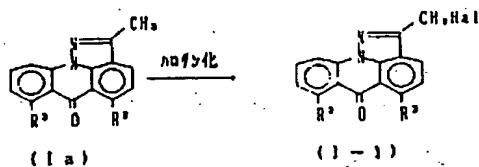
化合物(I-1)は方法1等で得られる $\text{R}^1$ が $-\text{CH}_2\text{X}$ ( $\text{X} = \text{H}$ )の化合物(Ia)より次の反応工

特開平2-76878 (4)

24時間で終了する。

方法3. : 化合物(1)でR'が $-\text{CH}_2\text{NR}''\text{R}'''$ の化合物(1-2)の合成

化合物 (I-2) は方法 2 等で得られる化合物 (I-1) とアミン類 (V) より得ることができ。

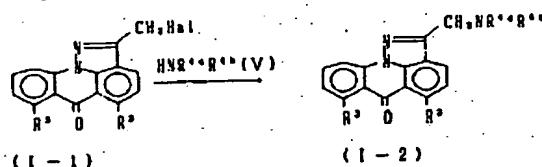


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $H_{\alpha 1}$ は前記と同様である)

化合物 (1a) と 0.9~1.1 当量の N-ハロゲン  
ノサクシンイミドまたは 0.4~0.6 当量の 1,3-  
ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントインとを触媒  
存在下もしくは無触媒下に不活性ガス中反応させ  
る。N-ハロゲンノサクシンイミドとしては特に、  
N-クロロサクシンイミド、N-ブロモサクシン  
イミド等が好ましく用いられる。触媒を用いる場  
合、過酸化ベンゾイル (BPO)、アゾビスイソ  
ブチロニトリル (AIBN) 等の触媒が化合物  
(1a) に対して 0.01~0.1 当量用いられる。  
不活性ガスとしては四塩化炭素が好適に使用され、  
反応は室温から加熱還流下で進行し、通常 0.5~

一トルエンスルホン酸塩等。以下の記載においても同様である)を用いる時は、塩基として水酸化カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩あるいはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ビリジン等の有機アミン類を化合物(V)に対して当量もしくは過剰に、またはそれらを浴媒を兼ねて使用してもよい。また、過剰の化合物(V)を使用する場合も、該塩基の存在下に行なうことが好ましい場合もある。また触媒として化合物(I-1)に対して0.005~0.2当量のフッ化カリウム、フッ化ナトリウムおよびフッ化セシウム等を添加してもよい。不活性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、*tert*-ブタノール等があげられる。反応は通常浴缸から加熱下に行われるが、室温~80°Cが好ましく、1~24時間で終了する。

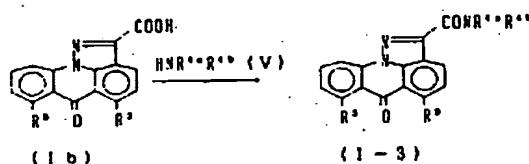
方 案 4. : 化合物 (1) で  $R'$  が  $-CONR''R'''$  の  
化合物 (1-3) の合成



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $H$ は 12 項  
記と同様である)

反応は化合物 (I-1) と化合物 (V) またはその酸付加塩を必要に応じて塩基存在下に不活性溶媒もしくは無塩基下に行う。通常、化合物 (V) は化合物 (I-1) に対しても当量～大過剰で溶媒を使用しない時は溶媒を差ね使用することもできる。化合物 (V) の酸付加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、トリフルオロ酢酸塩、P

化合物 (1-3) は方法 1 等で得られる  $R^1$  が  
 $-COOH$  ( $Y=OH$ ) の化合物 (1b) より次  
 の反応工程に従い得ることができる。



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は前記と同様である）

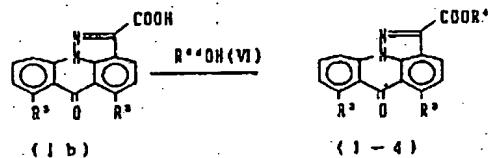
化合物 (1b) と 1~2 当量の化合物 (V) またはその酸付加塩とを不活性溶媒中必要により塩基存在下に総合剤と共に反応させる。総合剤としては通常イミド化学の分野等で用いられるものが使用可能であるが、2-クロロ-1-メチルビリジニウムヨードが好適に用いられる。その使用量は化合物 (V) に対し当量用いられ、通常トリエチルアミン、トリプチルアミン等の塩基の存在下に行われる。塩基の使用量は化合物 (1b) に対し 1~3 当量用いられ、化合物 (V) の酸付加

新闢平2-76878 (5)

塩を用いる時は、さらに化合物 (V) を遊離するに必要な量を加える。不活性ガスとしては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン等があげられる。反応温度は、0℃～80℃、好ましくは室温であり、反応は通常1～48時間で終了する。

方法5.：化合物(1)でR'が-COOR''の化合物(1-4)の合成

化合物 (1-4) は方法 1 等で得られる  $R'$  が  
 $-COOH$  ( $Y=OH$ ) の化合物 (1b) より次  
 の反応工程に従い得ることができる。



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同様であり、 $R^{12}$  は前記  $R^1$  の定義中の水素を除く基を意味する)

化合物 (Ib) とアルコール類 (VI) とを通常

(式中、 $R'$ および $R''$ は前記と同義であり、 $R''$ は低級アルキルを意味する)

ここで R<sub>1</sub> で表される低級アルキルは、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルを意味し、  
且低級アルキルおよびハロゲンは前記した式 (1)  
中の定義と同様である。

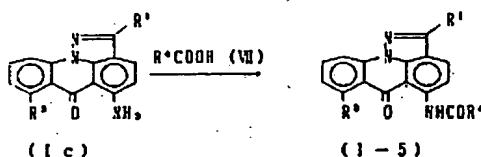
反応は、アミノ体 (I-c) をカルボン酸 (V) またはその反応性誘導体で、不活性格質中必要により塩基の存在下アシル化することにより得ることができる。カルボン酸の反応性誘導体としては、酸クロライド、酸プロマイド等の酸ハライドおよび酸無水物等があげられる。化合物 (I-c) に対し化合物 (V) またはその反応性誘導体は 1 当量～大過剰、また溶媒を兼ねて使用することもできる。塩基としてはトリエチルアミン、ビリジン等の三級アミンが、また溶媒を兼ねて使用することもできる。不活性格質としては、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン等があげられ、反応は水冷下から加温下で行われるが通常室温付近で、0.25～1.2 時間で終了する。

のエステル化の条件下に反応する。例えば化合物(VI)は俗謡を兼ね化合物(Ib)に対し大過剰使用し、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒の存在下、通常50℃～化合物(VI)の沸点までの温度で行われ、1～24時間で終了する。

またエスチル化は、結合剤の存在下に行なうこともでき、例えば  $R^{11}-NR^{10}R^{11}$  等の置換基を有するアルキルの場合、より有用である。結合剤としては 2-タロロ-1-メチルビリジニウムヨードが好適に用いられ、方法 4 に記載したと同様の方法で実施される。

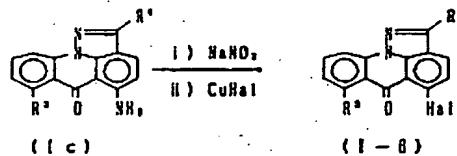
方法6.：化合物(1)でR'が低級アルカノイル  
エチルの化合物(1-5)の合成

化合物 (I-5) は方法 1 等で得られる  $R^+$  が  
-NH<sub>2</sub> の化合物 (I-c) より得ることができる。



方法7.：化合物(1)でR<sup>1</sup>がハロゲンの化合物(1-6)の合成

化合物 (I-5) は方法 1 等で得られる  $R^+$  が  
 $-NH_2$  の化合物 (Ic) より得ることができる。



(式中、 $R'$ 、 $R''$ および $H_{ab}$ は前記と同様である)

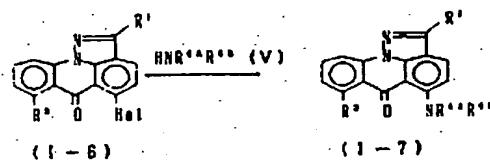
化合物 (I-c) と亜硝酸ナトリウムを反応させてジアゾニウム塩とし、続いてハロゲン化鋼 (I) と反応させることにより化合物 (I-6) を得ることができる。反応は化合物 (I-c) に対し 1~1.5 当量の亜硝酸ナトリウムを水または硫酸に浴かし、氷冷下に使用した水または硫酸の 1.5~5 倍量の酢酸を加え、ついで化合物 (I-c) を加え、室温に戻すことによりジアゾニウム塩を得る。通常 0.25~2 時間で反応は終了する。反応液はセ

特開平2-76878 (6)

のまま処理することなく、再び氷冷下に化合物 (Ic) に対して 1.5~3 当量のハロゲン化鋼 (I) を加え続いて過ハロゲン化水素酸を先に使用した路線と同量加える。その後室温から加温下で反応する。反応は通常 50~100°C の間で 0.25~2 時間で終了する。

方法 8. 化合物 (I) で  $R^1$  が  $-NR^{14}R^{15}$  の化合物 (I-7) の合成

化合物 (I-7) は方法 7 等で得られる  $R^1$  がハロゲンの化合物 (I-8) より得ることができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  および  $H^a$  は前記と同義である)

反応は方法 3 に記載した方法と同様にして行うことができる。

くはアルコール類とジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等の不活性溶媒との混合溶媒中、室温~70°C で 0.5~1.8 時間で終了する。

方法 10. 化合物 (I) で  $R^1$  より/または  $R^1$  が  $-OH$  の化合物 (I-9) の合成

化合物 (I-9) は化合物 (I) において  $R^1$  より/または  $R^1$  の対応する基が前記したと同様の低級アルコキシルまたはベンジルオキシである化合物 (I-10) を加水分解することにより得ることができる。

反応は化合物 (I-10) を溶媒を変ね大過剰の塩酸、臭化水素酸など單独もしくは酢酸等との混合溶媒中、50°C~溶媒の沸点で 1~24 時間で終了する。

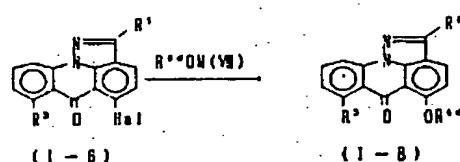
以上、方法 1~10 を適宜組合せて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物 (I) を得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は有機合成化学で常用される精製法、例えば、沪

また、化合物 (I-7) で  $-NR^{14}R^{15}$  が  $-NH(CH_2)_2OH$  である化合物は、化合物 (Ic) とエチレンオキシドを反応させることによっても得ることができる。

方法 9. 化合物 (I) で、 $R^1$  が  $-OR^{14}$  の化合物 (I-8) の合成

化合物 (I-8) は方法 7 等で得られる  $R^1$  がハロゲンの化合物 (I-6) より得することができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{14}$  および  $H^a$  は前記と同義であり、M はアルカリ金属を表す)

ここで、M で表されるアルカリ金属はリチウム、ナトリウムおよびカリウムを意味する。

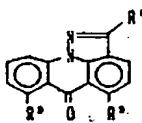
反応は、化合物 (I-6) と 1~6 当量の化合物 (V) を  $R^{14}OH$  等の低級アルコール中、もし

通、抽出、洗浄、乾燥、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して單離精製することができる。

本発明により得られる化合物 (I) の代表例を第 1 表に示す。

なお、表中の化合物番号は後述する実施例番号に対応している。

第三章



化合物 号	R <sub>1</sub>	C	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	COOR		H	H
2	CH <sub>3</sub>		H	H
3	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	H
4	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	OCH <sub>3</sub>
5	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(○)O		H	H
6	CH <sub>3</sub> Br		H	H
7	CH <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>		H	H
8	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(○)O		H	H
9	CH <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>		H	H
10	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H	H
11	CH <sub>3</sub>		SH <sub>2</sub>	H
12	CH <sub>3</sub>		NHCOP <sub>2</sub>	H

化合物 番 号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
13	CH <sub>3</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>	H
14	CH <sub>3</sub> Br	NHCOCH <sub>3</sub>	H
15	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	H
16	CH <sub>2</sub> NR(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub>	H
17	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> O	NH <sub>2</sub>	H
18	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	H
19	CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	H
20	CH <sub>3</sub> Br	Br	H
21	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
22	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
23	CH <sub>2</sub> NR(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
24	CH <sub>3</sub> Br	Br	OCH <sub>3</sub>
25	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
26	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
27	CH <sub>2</sub> NR(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
28	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OH
29	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OH

化合物 番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
30	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
31	CH <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CN <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		H
32	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H
33	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub>	H
34	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
35	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B
36	CH <sub>3</sub> NH(CB <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	NH(CB <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H
37	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
38	CH <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H
39	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
40	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br	OCH <sub>3</sub>
41	CH <sub>3</sub> NH(CB <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH(CB <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	OCH <sub>3</sub>
42	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	OH
43	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Br	OCH <sub>3</sub>
44	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Br	OH
45	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	OCH <sub>3</sub>

化合物 番 号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
46	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	OH
47	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
48	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OH
49	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	Br	OCH <sub>3</sub>
50	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
51	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	OH
52	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
53	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OH
54	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
55	CH <sub>2</sub> Br	Br	OH
56	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	OH
57	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Br	OH
58	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	OH
59	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OH
60	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Br	OH
61	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	OH

化合物番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
62	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OH
63	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OH
64	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
65	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OB	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	OH
66	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	OH
67	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	Br	OH
68	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OH
69	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	OH
70	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
71	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
72	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
73	CH <sub>3</sub> Br	OCH <sub>3</sub>	H
74	CH <sub>3</sub> Br	OH	H
75	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
76	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OH	H
77	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> OH) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
78	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> Cl) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H

化合物番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
79	CH <sub>2</sub> S(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
80	CH <sub>2</sub> S(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
81	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
82	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> OH) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
83	CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	OH	OH
84	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> OH) <sub>2</sub>	OH	H

次に、本発明により得られる化合物の抗腫瘍効果および毒性について試験例に示す。

#### 試験例1.

##### 人癌細胞 (HeLa S<sub>3</sub>) 生育阻害効果

96穴マイクロタイパープレートにMEM培地(日本製薬)および2 mMグルタミンからなる培地(以下、培地Aという)で $3 \times 10^4$ 個/ $\text{ml}$ に調製したHeLa S<sub>3</sub>細胞を0.1 mlずつ各穴に分注した。該プレートを炭酸ガスインキュベーター内で37℃、20時間培養後、培地Aにより透析洗浄した後、試験化合物を0.05 mlずつ加

え、炭酸ガスインキュベーター内で37℃、72時間培養した。培養上清を除去後、残液を培地Aおよび0.02%ニュートラルレッドからなる培地を0.1 mlずつ加え、37℃で1時間炭酸ガスインキュベーター内で培養し、細胞を染色した。培養上清を除去後、残液を生理食塩水で1回洗浄した。ついで、0.001規定塩酸/30%エタノールで色素を抽出後、マイクロプレートリーダーにより550 nmの吸光度を測定した。無処理細胞と既知濃度の検体で処理した細胞の吸光度を比較することにより細胞の増殖を50%阻害する検体濃度(1C<sub>50</sub>)を算出した。その結果を第2表に示す。

第 2 表

化合物番号	1C <sub>50</sub> (μg/ml)	化合物番号	1C <sub>50</sub> (μg/ml)
3	2.5	32	1.16
4	2.98	33	2.69
5	7.2	34	1.72
7	6.89	35	3.37
8	4.9	36	3.10
9	0.92	37	2.11
11	2.16	38	2.89
15	0.71	39	8.33
16	0.87	42	0.12
17	1.98	48	0.0030
21	0.17	48	0.0026
22	0.078	51	0.023
23	0.55	58	0.26
25	7.65	62	0.0023
26	0.22	68	0.00075
28	0.0023	69	0.0025
29	0.014	77	0.009~0.05
30	0.056		

#### 試験例2.

##### P388株水型腫瘍に対する効果

10<sup>6</sup>個のP388細胞をDBA/2マウスの腹腔内に移植し、7日目の腹水から細胞を採取した。試験生理食塩水で1回洗浄後、該生理食塩水で $5 \times 10^4$ 細胞/ $\text{ml}$ の細胞浮遊液を調製した。この0.2 mlを6週令のCDF、雄性マウスの腹腔内に移植した。試験化合物は生理食塩水に溶解し、

腫瘍移植後24時間目に腹腔内に投与した。なお1群は5匹のマウスとした。各濃度の試験化合物投与群の各個体の生存日数より、その群における平均生存日数(T)を計算した。一方、非投与群の平均生存日数(C)をもとめ、 $[(T-C)/C] \times 100$  (%)を計算し、延命率(ILS%)とした。結果を第3表に示す。

第3表

化合物番号	投与量 (mg/kg)	ILS (%)
9	16.8	28
21	37.5	50
22	25	52
23	50	46
25	25	38
26	25	28
28	12.5	> 154
29	12.5	> 121
30	50	81
46	25	> 158
48	50	> 200
51	25	> 186
53	25	> 100
56	100	121
59	12.5	> 134
66	12.5	> 133
67	75	31
70	12.5	> 112
74(74-1)	4~6	57~67

り霧状注射液、乳霧状注射液、マンニット注射液等に溶解するか、日本薬局方に基づいて凍結乾燥した注射液や塩化ナトリウムと混合した粉末注射液としてもよい。また、ポリエチレングリコール、HCO-60(界面活性剤: 日光ケミカル社製)等の補助剤、エタノールおよび/またはリボソーム、サイクロデキストリン等の担体を含んでいてもよい。これらの注射液は例えば静脈内投与に供せられるが、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、腹腔内投与等も可能である。

また化合物(I)またはその塩と適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤等を常法により混合成型して錠剤、栓剤、粉剤、シロップ等とすることにより経口剤として用いることもできる。さらには化合物(I)またはその塩と常用される担体とを常法により混合成型して坐剤として直腸投与も可能である。

投与量は投与方法、化合物(I)またはその塩の種類、年令、症状等により異なるが、一般的には人を含む哺乳動物に対し、1日あたり化合物

## 試験例3

## 急性毒性

ddyマウスに試験化合物を1回腹腔内に投与し、1群5匹のマウスの投与後14日間の生死を観察し、各投与群の死亡率より、ペーレンス・ケルバー法に従いLD<sub>50</sub>を算出した。

結果を第4表に示す。

第4表

化合物番号	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
28	15.7
51	15.7
53	25.0

本発明により得られる化合物は優れた抗腫瘍効果を示し、抗腫瘍剤として有用である。

化合物(I)またはその薬理上許容される塩はそのままあるいは各種の投与形態で用いることができる。例えば化合物(I)またはその塩を注射液として用いる場合には、希釈液としてこの分野で常用されているもの、例えば生理食塩水、ブド

(I)として0.5~7.5mg/80kgが適当である。また、投与スケジュールも症状や投与量によって変えることができるが、たとえば毎1回あるいは3週間に1回などの間歇投与も可能である。

本抗腫瘍成物は人を含む哺乳動物の白血病、腫瘍、大腸癌、肺癌、乳癌、子宮癌等に効果があると期待される。

以下に、実施例および参考例を示す。

## 実施例1

1-カルボキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-8-オン(化合物1)  
3-インダゾールカルボン酸4.0g、2-クロロ安息香酸3.90g、炭酸カリウム3.90gおよび酸化鉄(II)0.18gをニトロベンゼン150ml中170~180℃で3時間攪拌した。冷却後、反応液に水100mlを加え、不溶物を沪別した後クロロホルムで洗浄した。水層は活性炭を加え脱色後沪過し、1規定塩酸50mlで酸性にしクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣をメタ

特開平2-76878 (10)

ノール-クロロホルム-エーテルで結晶化して 2.13 g (30.2%) の 1-(2-カルボキシフェニル)-3-インダゾールカルボン酸を得た。

上記化合物 1.06 g にポリリン酸 2.7 g を加え 120~130℃で3.5時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え析出する結晶を沪取することにより標記化合物 0.89 g (89.9%) を得た。このうち 2.00 mg をジメチルホルムアミド 3.0 ml に溶解し粉末ナトリウムメトキシド 0.16 g を加え析出する結晶を沪取し、メタノールから再結晶することにより標記化合物のナトリウム塩を得た。

融点 (℃) : > 300

元素分析 (%) : C, H, N, O, Na + 2.1H<sub>2</sub>O

として

	C	H	N
計算値	55.60	3.48	8.64
実測値	55.44	3.27	8.76

NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :  
7.65 (1H, t, J=7.4Hz), 7.75 (1H, t, J=7.7Hz),  
7.89 (1H, t, J=7.4Hz), 8.38 (1H, d, J=7.4Hz),

8.42 (1H, d, J=7.7Hz), 8.45 (1H, d, J=7.4Hz),  
8.59 (1H, d, J=7.7Hz).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :

3430, 1650, 1603, 1508, 1464, 1425

実施例2.

2-メチル-6H-ピラゾロ [4.5.1-d,e] アクリジン-6-オン (化合物2)

3-メチルインダゾール 3.30 g, 2-クロロ安息香酸 3.92 g, 次酸カリウム 3.82 g および酸化銅 (II) 0.18 g を実施例1と同様に反応させ、1-(2-カルボキシフェニル)-3-メチルインダゾール 4.58 g (72.7%) を得た。

これにポリリン酸 1.20 g を加え、130~150℃で6時間さらに170~180℃で5時間攪拌した。冷却後、反応液に水とクロロホルムを加えて抽出し、クロロホルム層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 : ナ-ヘキサン : 酸酸エチル = 1 : 1) に付し、さらにクロロホルム-酢酸エチル-エーテルで結

晶化して標記化合物 2.17 g (51.0%) を得た。

融点 (℃) : 176~178

元素分析 (%) : C, H, N, O として

	C	H	N
計算値	75.91	4.30	11.96
実測値	76.94	4.22	11.96

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :  
2.75 (3H, s), 7.35 (1H, t, J=7.6Hz), 7.40  
(1H, dt, J=1.7, 7.7Hz), 7.7 (1H, dt, J=1.4,  
7.7Hz), 8.05 (1H, dd, J=0.6, 7.8Hz), 8.17  
(1H, dd, J=0.8, 8.3Hz), 8.35 (1H, dd, J=0.7,  
7.5Hz), 8.48 (1H, dd, J=1.4, 8.0Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :  
1664, 1608, 1522, 1496, 1470, 1442

実施例3.

2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル-6H-ピラゾロ [4.5.1-d,e] アクリジン-6-オン (化合物3)

化合物1 1.32 g と 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード 1.40 g をジメチルホルムア

ミド 1.0 ml 中に懸濁させトリエチルアミン 0.153 ml、続いて N,N-ジメチルエチレンジアミン 0.060 ml を加え室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にメタノールを加え、生成する固体を沪取した。このものをクロロホルム-メタノールで再結晶し、標記化合物 6.40 g (41.7%) を得た。これを塩酸水素を含むエーテル溶液を用いて常法によって塩酸塩とした。

融点 (℃) : 287~289

元素分析 (%) : C, H, N, O, HCl + 0.8H<sub>2</sub>O

として

	C	H	N
計算値	59.24	5.39	14.54
実測値	59.13	5.01	14.47

NMR (D<sub>2</sub>O) δ (ppm) :

3.1 (6H, s), 3.51 (2H, t, J=6.4Hz), 3.82  
(2H, t, J=6.4Hz), 7.13 (1H, t, J=7.7Hz),  
7.17 (1H, d, J=7.9Hz), 7.22 (1H, t, J=7.6Hz),  
7.43 (1H, d, J=7.3Hz), 7.52 (1H, t, J=7.7Hz),  
7.55 (1H, d, J=7.7Hz), 7.71 (1H, d, J=7.7Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :

特開平2-76878 (11)

1667, 1850, 1804, 1542, 1504, 1488, 1436

実施例4.

7-メトキシ-2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリゾン-6-オン(化合物4)

3-インダゾールカルボン酸1.16g, 2-ブロモ-6-メトキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリゾン-6-オン(0.81g), 油酸カリウム0.79gおよび酸化銅(II)0.04gを実施例1と同様に反応させ1-(2-カルボキシ-3-メトキシフェニル)-3-インダゾールカルボン酸0.40g(25.6%)を得た。

これにボリリン酸2.0gを加え、やはり実施例1と同様に反応させ、2-カルボキシ-7-メトキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリゾン-6-オン0.35g(93.0%)を得た。

上記化合物1.18gを用い実施例3と同様にN,N-ジメチルエチレンジアミン1.12mlと反応させて標記化合物8.8mg(54.9%)を得た。これを常法に従い塊状とした。

これを常法に従い塊状とした。

融点(℃) : 282~283

元素分析(%) : C, 6.0, H, 0.4, N, 0.4, Oとして

C	H	N	
計算値	57.10	5.52	12.68
実測値	56.93	5.15	12.85

NMR(D<sub>2</sub>O) δ (ppm) :

3.47(2H, t, J=6.3Hz), 3.54(4H, m), 3.75(2H, t, J=6.4Hz), 4.08(4H, m), 6.92(1H, t, J=7.7Hz), 6.95(1H, t, J=7.7Hz), 7.08(1H, t, J=7.4Hz), 7.22(1H, d, J=7.1Hz), 7.36(1H, d, J=7.7Hz), 7.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.49(1H, d, J=7.7Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup> :

1672, 1651, 1604, 1542, 1504, 1470

実施例6.

2-ブロモメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリゾン-6-オン(化合物6)

化合物2 1.20g, N-ブロモサクシニ:

融点(℃) : 250~251

元素分析(%) : C, 6.0, H, 0.4, N, 0.4, Oとして

C	H	N	
計算値	55.39	5.09	12.92
実測値	55.31	4.88	12.89

NMR(CD<sub>3</sub>OD/DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.90(6H, s), 3.38(2H, t, J=5.4Hz), 3.77(2H, q, J=5.4Hz), 3.98(3H, s), 7.20(1H, dd, J=3.3, 6.5Hz), 7.76(1H, t, J=7.7Hz), 7.88~7.95(2H, m), 8.24(1H, d, J=6.8Hz), 8.52(1H, d, J=7.3Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup> :

1657, 1634, 1604, 1542, 1505, 1467

実施例5.

2-(2-メルホリノエチル)アミノカルボニル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリゾン-6-オン(化合物5)

化合物1 1.32gと4-(2-アミノエチル)メルホリン1.41gを実施例3と同様に反応させて標記化合物8.5mg(60.0%)を得た。

N-1.00gおよび過酸化ベンゾイル0.06gを四塩化炭素1.20ml中で8時間加熱還流下に搅拌した。冷却後、反応液を減圧下に約1.2mlまで濃縮し3~5セで一夜放置した。生成した固体を沪取しクロロホルム-四塩化炭素で再結晶して標記化合物1.57g(95.8%)を得た。

融点(℃) : 199~201

元素分析(%) : C, 6.0, H, 0.4, N, 0.4, Oとして

C	H	N	
計算値	56.24	3.08	8.74
実測値	56.34	2.81	8.50

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

4.79(2H, s), 7.47(1H, dt, J=1.1, 8.2Hz), 7.68(1H, t, J=7.7Hz), 7.83(1H, dt, J=1.5, 8.6Hz), 8.24(1H, dd, J=0.8, 8.3Hz), 8.29(1H, dd, J=0.7, 7.9Hz), 8.44(1H, dd, J=0.7, 7.5Hz), 8.50(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup> :

1670, 1607, 1511, 1490, 1470, 1437

## 実施例7.

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物7)

化合物6 100mgとジエタノールアミン330mgをクロロホルム10ml中、室温で一夜搅拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をエタノール-アセトンで結晶化した。

さらにエタノール-アセトンで再結晶して標記化合物34mg(31.5%)を得た。

融点(℃) : 138~140

元素分析(%) : C, H, N, O, + 0.1H<sub>2</sub>Oとして

C	H	N
計算値 67.28	5.70	12.39
実測値 67.41	5.57	12.46

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.68~2.72 (4H, s), 3.54~3.58 (4H, m),  
4.26 (2H, s), 7.53 (1H, dt, J=0.9, 8.1Hz),  
7.71 (1H, t, J=7.6Hz), 7.96 (1H, dt, J=1.3,  
7.8Hz), 8.23 (1H, d, J=8.1Hz), 8.34 (1H, d,  
J=7.3Hz), 8.36 (1H, dd, J=1.4, 8.1Hz), 8.58

実測値 46.91 4.71 10.26

NMR(D<sub>2</sub>O) δ (ppm) :

3.50 (4H, t, J=4.8Hz), 3.70~3.75 (2H, m),  
3.81~3.88 (2H, m), 4.04 (4H, t, J=4.8Hz),  
4.82 (2H, s), 7.21 (1H, dt, J=1.3, 7.5Hz),  
7.39 (1H, t, J=7.7Hz), 7.62 (1H, dt, J=1.1,  
7.6Hz), 7.69 (2H, d, J=8.2Hz), 7.80 (1H, d,  
J=7.2Hz), 8.07 (1H, d, J=7.5Hz)

[IR(KBr) cm<sup>-1</sup> :

1657, 1605, 1517, 1492, 1469

## 実施例8.

2-ビス(2-クロロエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物8)

化合物7 64mgと塩化チオニル1mlを60~70℃で10分間反応した。減圧下に塩化チオニルを除去し、残渣をメタノールに溶解し、活性炭を加え脱色後沪過した。沪液を濃縮し、残渣を*tert*-ブタノールで結晶化して標記化合物の塩酸塩62mg(87%)を得た。

(1H, d, J=7.7Hz)

[IR(KBr) cm<sup>-1</sup> :

3300, 1654, 1607, 1520, 1481, 1471, 1434

## 実施例9.

2-(2-モルホリノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物8)

化合物6 100mgと4-(2-アミノエチル)モルホリン0.42mlを実施例7と同様に反応させ標記粗生成物を得た。

このものをメタノールに溶解し25%臭化水素酸/酢酸鉄溶液0.35gを加え室温で0.5時間搅拌した。減圧濃縮した残渣をメタノールより結晶化し、標記化合物の臭化水素酸塩85mg(50.7%)を得た。

融点(℃) : 250~253

元素分析(%) : C, H, N, O, + 2HBr + 0.8H<sub>2</sub>O

として

C	H	N
計算値 46.83	4.79	10.40
実測値 46.91	4.71	10.26

融点(℃) : 192~194

元素分析(%) : C, H, Cl, N, O, + HC1 + 0.5H<sub>2</sub>O

として

C	H	N
計算値 54.37	4.56	10.01
実測値 54.33	4.26	9.63

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.20 (4H, s), 3.88 (4H, s), 4.56 (2H, s),  
7.56 (1H, t, J=7.5Hz), 7.75 (1H, t, J=7.7Hz),  
7.98 (1H, t, J=7.4Hz), 8.25 (1H, d, J=8.4Hz),  
8.37 (2H, d, J=7.5Hz), 8.60 (1H, d, J=7.7Hz)

[IR(KBr) cm<sup>-1</sup> :

1657, 1606, 1513, 1471

## 実施例10.

2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物10)

化合物6 100mgとN,N-ジメチルエチレンジアミン0.35mlを実施例7と同様に反応させた後、実施例8と同様にして標記化合物の臭化水

特開平2-76878 (13)

表融点 71.1 ℃ (51.3%)を得た。

融点 (℃) : 185 ~ 187

元素分析(%) : C, H, N, O · HBr · 1.9H<sub>2</sub>O

として

	C	H	N
計算値	52.40	5.74	12.86
実測値	52.44	5.47	12.82

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.13 ~ 3.20 (2H, m), 3.29 (6H, s), 3.52 (2H, t, J=6.7Hz), 5.30 (2H, s), 7.61 (1H, dt, J=1.3, 7.7Hz), 7.84 (1H, d, J=7.7Hz), 8.02 (1H, dt, J=1.3, 7.8Hz), 8.30 (1H, d, J=7.3Hz), 8.38 (1H, dd, J=1.7, 7.7Hz), 8.40 (1H, d, J=7.0Hz), 8.71 (1H, d, J=7.5Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :

1650, 1604, 1513, 1467

実施例 1.1.

5-アミノ-2-メチル-6H-ピラゾロ[4,5-*i*-d, e]アクリジン-6-オン (化合物 1.1)  
3-メチル-6-ニトロインダゾール 6.45 g,

融点 (℃) : 256 ~ 258

元素分析(%) : C, H, N, O として

	C	H	N
計算値	72.28	4.45	16.86
実測値	72.27	4.32	16.95

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

2.65 (3H, s), 6.61 (1H, d, J=8.6Hz), 7.41 (1H, dt, J=1.1, 8.2Hz), 7.68 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, dt, J=1.4, 8.3Hz), 8.23 (1H, d, J=8.3Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.2, 8.1Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :

3374, 3290, 1644, 1617, 1592, 1574, 1501, 1443

実施例 1.2.

2-メチル-5-トリフルオロアセチルアミノ-6H-ピラゾロ[4,5-*i*-d, e]アクリジン-6-オン (化合物 1.2)

化合物 1.1 6.30 g とトリフルオロ酢酸 1.0 ml および無水トリフルオロ酢酸 5 ml 中、室温で 30 分間攪拌した。減圧濃縮した残渣にクロロホ

2-ヨード安息香酸 4.60 g, 岩波カリウム 4.08 g および酸化銅 (II) 1.88 g を実施例 1 と同様に 反応させ 1-(2-カルボキシフェニル)-3-メチル-6-ニトロインダゾール 5.36 g (89.4%)を得た。

このものをエタノール 5.65 ml に懸濁させ 1.0 % バラジウム-炭素 2.83 g を加え、5.0 ml で攪拌した。そこへ、ヒドライジン 1 水和物 2.8 ml を徐々に滴下し、滴下後さらに 1.5 時間加熱還流下に攪拌した。冷却後、反応液をセライトを通して沪過し沪液を濃縮し、1-(2-カルボキシフェニル)-3-メチルインダゾールの粗生成物を得た。

これにボリリン酸 1.640 g を加え、185 ~ 175 ℃ で 8 時間攪拌した。冷却後反応液をクロロホルムと水を加え、析出した結晶を沪取した後 挽出したクロロホルム層を活性炭で脱色。沪過して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した 残渣をクロロホルム-ヘキサンより再結晶し、先の結晶と合わせて標記化合物 1.88 g (39.8%)を得た。

ルムを加え生成した固体を沪取し、さらにクロロホルムで洗浄して標記化合物 8.18 g (92.7%)を得た。

融点 (℃) : > 300

元素分析(%) : C, H, P, N, O, · 0.2H<sub>2</sub>O として

	C	H	N
計算値	58.53	3.00	12.04
実測値	58.57	3.83	11.96

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

2.81 (3H, s), 7.51 (1H, dt, J=1.0, 7.7Hz), 7.91 (1H, dt, J=1.6, 7.7Hz), 8.17 (1H, d, J=8.6Hz), 8.32 (1H, dd, J=0.5, 8.3Hz), 8.52 (1H, dd, J=1.2, 8.1Hz), 8.76 (1H, d, J=8.8Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :

1729, 1655, 1621, 1567, 1523, 1489, 1470

実施例 1.3.

5-アセチルアミノ-2-メチル-6H-ピラゾロ[4,5-*i*-d, e]アクリジン-6-オン

特開平2-76878 (14)

(化合物 13)

化合物 11 6.30 g をクロロホルム 5.0 ml に溶解し、塩化アセチル 0.36 ml 調いてトリエチルアミン 0.10 ml を加え室温で 1.6 時間攪拌した。さらに塩化アセチル 1.44 ml とトリエチルアミン 2.8 ml 加え 8 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にクロロホルムと水を加え抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: アセトン = 2.0: 1) に付した後さらにクロロホルム-イソプロパノールで再結晶して標記化合物 3.37 g (43.7%) を得た。

融点 (℃) : 245 ~ 247

元素分析 (%): C, 69.2; H, 4.88; N, 13.77  
0.1 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH として

	C	H	N
計算値	69.28	4.88	13.77
実測値	69.15	4.44	13.39

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

	C	H	N
計算値	48.14	2.14	9.91
実測値	48.60	2.05	10.27

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

4.95 (2H, s), 7.55 (1H, dt, J=1.1, 8.2Hz),  
7.92 (1H, dt, J=1.4, 8.5Hz), 8.32 (1H, dd,  
J=1.1, 8.3Hz), 8.35 (1H, d, J=8.5Hz), 8.53  
(1H, dd, J=1.1, 8.2Hz), 8.84 (1H, d, J=8.5  
Hz), 13.24 (1H, s)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:

1730, 1655, 1617, 1560, 1520

実施例 15.

5-アミノ-2-(2-アミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5-1-d, e]アクリジン-6-オノン (化合物 15)

化合物 14 1.57 g をクロロホルム 7.0 ml に加熱溶解させ、冷却後室温でエチレンジアミン 1.0 ml を加え一夜攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をメタノールに溶解し塩化水素を含有するエーテル溶液を加え析出する結晶を汎取した。

2.39 (3H, s), 2.71 (3H, s), 7.44 (1H, at,  
J=0.7, 8.1Hz), 7.82 (1H, dt, J=1.5, 8.5Hz),  
7.97 (1H, d, J=8.8Hz), 8.21 (1H, d, J=8.6Hz),  
8.41 (1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 8.74 (1H, dt,  
J=0.5, 8.6Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:

1702, 1646, 1612, 1541, 1518, 1490, 1471

実施例 14

2-プロモメチル-5-トリフルオロアセチルアミノ-6H-ピラゾロ[4,5-1-d, e]アクリジン-6-オノン (化合物 14)

化合物 12 8.77 g, N-プロモサクシンイミド 4.52 g および過酸化ベンゾイル 3.1 g を四塩化炭素 7.00 ml 中で 1.6 時間加熱還流下に攪拌した。反応液を減圧下約 7.0 ml まで濃縮し析出する結晶を汎取した。さらにクロロホルムで 3 回再結晶を行って標記化合物 5.90 g (54.8%) を得た。

融点 (℃) : 292 ~ 293

元素分析 (%): C, 69.2; H, 4.88; N, 13.77 として

これを水、メタノール、ジメチルホルムアミドの混合溶媒にとかし、活性炭を加えて脱色、汎過した。汎液を減圧下に約 2 ml まで濃縮し、エタノールを加えて結晶化して標記化合物の塩酸塩 1.06 g (67.5%) を得た。

融点 (℃) : 290 ~ 293

元素分析 (%): C, 48.16; H, 4.94; N, 16.52  
0.4HCl として

	C	H	N
計算値	48.16	4.94	16.52
実測値	48.11	4.78	16.47

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.27 ~ 3.46 (4H, s), 4.75 (2H, s), 6.94 (1H,  
d, J=8.6Hz), 7.58 (1H, dt, J=1.0, 8.1Hz),  
7.96 (1H, dt, J=1.4, 7.7Hz), 8.19 (1H, d,  
J=8.0Hz), 8.27 (1H, d, J=7.8Hz), 8.39 (1H,  
dt, J=1.0, 8.1Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:

3376, 1652, 1617, 1591, 1506, 1432

特開平2-76878 (15)

実施例16.

5-アミノ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル]アミノメチル-6H-[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オノン(化合物16)

化合物14 5.0mgをクロロホルム2.0mlに加熱溶解させ、冷却後室温で2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチルアミン0.2mlを加え、一夜搅拌した。反応液に少量の2.5%臭化水素酸/酢酸溶液を加えると、油状物が分離した。上溶液を傾斜させて除去し、残った油状物にエーテルを加え結晶化させ、これをメタノール-クロロホルムから再結晶した。さらにメタノールから再結晶して標記化合物の臭化水素酸塩1.1mg(19.7%)を得た。

元素分析(%): C, 1.4, H, 1.4, N, 0.4, HBr + 0.4CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H + H<sub>2</sub>Oとして

	C	H	N
計算値	50.14	5.44	14.76
実測値	50.05	5.13	14.78

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):

として

	C	H	N
計算値	51.97	5.81	14.43
実測値	52.21	5.75	14.63

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):

3.03-4.07 (12H, s), 4.74 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=9.0Hz), 7.58 (1H, dt, J=1.1, 8.2Hz), 7.96 (1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 8.19 (1H, d, J=8.0Hz), 8.21 (1H, d, J=7.8Hz), 8.39 (1H, dd, J=1.2, 8.1Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>:

3390, 1652, 1616, 1592, 1505

実施例18.

5-アミノ-2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オノン(化合物18)

化合物14 4.0mgをクロロホルム1.5mlに加熱溶解させ、冷却後室温で2-ジメチルアミノエチルアミン0.2mlを加え一夜搅拌した。以下、実施例17と同様にして標記化合物の臭化水素酸塩

3.08-3.72 (6H, s), 3.89 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.8Hz), 7.58 (1H, d, J=7.8Hz), 7.95 (1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.31 (1H, d, J=7.8Hz), 8.39 (1H, d, J=7.8Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>:

3382, 1656, 1618, 1593, 1503

実施例17.

5-アミノ-2-(2-モルホリノエチル)アミノメチル-6H-[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オノン(化合物17)

化合物14 5.0mgをクロロホルム2.0mlに加熱溶解させ、冷却後室温で4-(2-アミノエチル)モルホリン0.2mlを加え一夜搅拌した。反応後、2.5%の臭化水素酸/酢酸溶液1mlを加え析出する固体を汎別した。汎液を減圧下に濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、エーテルを加えて結晶化させ、標記化合物の臭化水素酸塩1.2mg(21.0%)を得た。

元素分析(%): C, 1.4, H, 1.4, N, 0.4, HBr + 1.5H<sub>2</sub>O

を結晶として3.0mg(68.1%)得た。

融点(℃): 200~202

元素分析(%): C, 1.4, H, 1.4, N, 0.4, HBr + 0.6CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H + 1.8H<sub>2</sub>Oとして

	C	H	N
計算値	51.77	5.51	14.94
実測値	51.81	4.88	14.98

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):

3.28 (6H, s), 3.26~3.33 (2H, s), 3.63 (2H, t, J=7.0Hz), 5.14 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=9.0Hz), 7.88 (1H, dt, J=1.0, 7.9Hz), 7.96 (1H, dt, J=1.3, 7.7Hz), 8.20 (1H, d, J=9.0Hz), 8.32 (1H, d, J=7.9Hz), 8.40 (1H, dd, J=1.1, 8.1Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>:

3378, 1656, 1617, 1595, 1573, 1508, 1426

実施例19.

5-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-2-メチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オノン(化合物19)

化合物1 1 100mgとエチレンオキシド5mlと酢酸5mlおよび水5ml中、室温で7日間攪拌した。さらにエチレンオキシド2mlと酢酸2mlおよび水2mlを加え11日間攪拌した。析出した結晶を沪取しクロロホルム-四塩化炭素で再結晶して標記化合物30mg(25.6%)を得た。

触点(℃)：240～242

元素分析(%)：C, H, N, O・0.2H<sub>2</sub>Oとして

C	H	N
計算値 68.77	5.23	14.15
実測値 68.69	4.96	13.75

NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ( ppm)：

2.61(3H, s), 3.53(2H, q, J=5.4Hz), 3.72(2H, t, J=5.4Hz), 6.88(1H, d, J=9.0Hz), 7.49(1H, dt, J=1.0, 7.7Hz), 7.88(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz), 8.00(1H, d, J=8.8Hz), 8.17(1H, d, J=7.6Hz), 8.35(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>：

3434, 1652, 1615, 1597, 1570, 1521

元素分析(%)：C, H, Br, N, Oとして

C	H	N
計算値 45.95	2.06	7.15
実測値 48.06	2.03	6.98

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm)：

4.93(2H, s), 7.48(1H, dt, J=1.1, 8.1Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.83(1H, dt, J=1.5, 8.2Hz), 8.05(1H, d, J=8.4Hz), 8.22(1H, dd, J=1.1, 8.2Hz), 8.50(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>：

1649, 1614, 1603, 1587, 1514, 1480

実施例21。

5-(2-アミノエチル)アミノ-2-(2-アミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物21)

化合物20 100mgをクロロホルム5mlに溶解し、エチレンジアミン2mlを加え加熱温流下に1.5時間攪拌した。反応後、減圧濃縮した残渣をメタノールに溶解して、塩化水素を含むイソブ

実施例20。

5-ブロモ-2-ブロモメチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物20)

亜硝酸ナトリウム0.38gを硫酸4mlに溶解した液を冷却し、酢酸10ml、続いて化合物11 1.27gを加え室温に戻し、30分間攪拌した。次いで、臭化銅(1) 1.60gおよび温臭化水素酸1mlを加え80℃で20分間攪拌した。反応液に水30mlを加え冷却し、析出した固体を沪取した。この固体をクロロホルム300ml中で加热温流し不溶物を沪別した。クロロホルム層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した残渣をイソブロビルエーテルで結晶化して、5-ブロモ-2-メチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン 1.39g(87.0%)を得た。

上記化合物1.00gを用い実施例6と同様に反応させて標記化合物0.71g(56.3%)を得た。

触点(℃)：204～205

パノールを加え結晶を析出させた。沪取した結晶を水-メタノールで再結晶して、標記化合物の塩酸塩5.1mg(40.8%)を得た。

触点(℃)：304～306

元素分析(%)：C, H, N, O・3.8HClとして

C	H	N
計算値 45.67	5.32	17.18
実測値 46.74	5.20	16.77

NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ( ppm)：

3.10～3.48(6H, s), 3.87(2H, q, J=6.2Hz), 4.77(2H, s), 7.22(1H, d, J=9.0Hz), 7.60(1H, dt, J=0.9, 7.7Hz), 7.98(1H, dt, J=1.3, 8.7Hz), 8.29(1H, d, J=8.1Hz), 8.41(1H, dd, J=1.2, 7.6Hz), 8.44(1H, d, J=8.8Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>：

3420, 1652, 1615, 1594, 1557, 1518

実施例22。

5-(3-アミノプロピル)アミノ-2-(3-アミノプロピル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン(化

## 合物 2 2)

化合物 2 0 100 mg と 1,3-プロパンジアミン 2 ml を実施例 2 1 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩 110 mg (83.4%) を得た。

融点 (℃) : 282 ~ 285

元素分析 (%): C, H, N, O · 3.8HCl として

C H N

計算値 48.78 5.81 16.25

実測値 48.88 5.69 16.28

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.02 (2H, quint., J=7.3Hz), 2.10 (2H, quint., J=7.6Hz), 2.91 ~ 2.95 (4H, s), 3.21 (2H, m), 3.68 (2H, q, J=6.5Hz), 4.68 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=8.3Hz), 7.59 (1H, dt, J=1.0, 7.7Hz), 7.96 (1H, dt, J=1.3, 7.7Hz), 8.27 (1H, dt, J=8.3Hz), 8.40 (1H, dd, J=1.2, 8.1Hz), 8.43 (1H, d, J=9.3Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:

3405, 1651, 1614, 1595, 1588, 1515, 1456

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:

1650, 1618, 1598, 1568, 1519, 1458

## 実施例 2 4.

5-ブロモ-2-ブロモメテル-7-メトキシ-6H-ピラゾロ [4,5-1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 2 4)

3-メチル-8-ニトロインダゾール 5.31 g, 2-ブロモ-8-メトキシ安息香酸 6.93 g から実施例 1 1 と同様に反応させ、1-(2-カルボキシ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-8-ニトロインダゾール (収率 75.9%) を得た。さらに、ニトロ基を還元した 8-アミノ-1-(2-カルボキシ-3-メトキシフェニル)-3-メチルインダゾール (収率 100%) を経て島化した 5-アミノ-7-メトキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ [4,5-1-d, e] アクリジン-6-オン 1.83 g (28.9%) を得た。

上記化合物 1.67 g を用い実施例 2 0 と同様に反応させ、5-ブロモ-7-メトキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ [4,5-1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 2 4)

## 実施例 2 3.

5-(2-ジメチルアミノエチル) アミノ-2-(2-ジメチルアミノエチル) アミノメチル-6H-ピラゾロ [4,5-1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 2 3)

化合物 2 0 90 mg と N, N-ジメチルエチレンジアミン 3 ml を実施例 2 1 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩 79 mg (57.0%) を得た。

融点 (℃) : 250 ~ 251

元素分析 (%): C, H, N, O · 3.8HCl として

C H N

計算値 45.78 5.98 13.93

実測値 45.80 5.78 13.80

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.88 (12H, s), 3.23 ~ 3.68 (6H, m), 4.01 (2H, q, J=5.6Hz), 4.80 (2H, s), 7.25 (11H, d, J=9.0Hz), 7.61 (1H, t, J=7.7Hz), 7.99 (1H, dt, J=1.3, 7.8Hz), 8.28 (1H, d, J=8.3Hz), 8.41 (1H, d, J=7.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.8Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1268 (収率 83.8%) を経て標記化合物 1.26 g (58.4%) を得た。

融点 (℃) : 251 ~ 252

元素分析 (%): C, H, Br, N, O として

C H N

計算値 45.53 2.39 6.64

実測値 45.59 2.32 6.49

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.95 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.12 (1H, dd, J=1.1, 8.3Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.2, 8.2Hz), 7.82 (1H, t, J=8.2Hz), 7.84 (1H, d, J=8.2Hz), 8.21 (1H, d, J=8.2Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:

1657, 1624, 1602, 1516, 1479

## 実施例 2 5.

5-(2-アミノエチル) アミノ-2-(2-アミノエチル) アミノメチル-7-メトキシ-6H-ピラゾロ [4,5-1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 2 5)

化合物 2 4 100 mg とエチレンジアミン 2 ml

をクロロホルム 1.0 ml 中、加熱還流下に 1 時間攪拌した。さらにメタノール 1.0 ml を加え、1 時間加熱還流した。反応後、減圧濃縮した残液にメタノール 2.0 ml を加え加熱溶解させ、塩化水素を含むイソプロパノールを加えた。この液を減圧下に約半分の容量まで濃縮し、冷却して得られる結晶を戻取した。これを、水-メタノール-エタノールで再結晶して標記化合物の塩酸塩 1.00 mg (79.2%)を得た。

融点 (℃) : 254~256

元素分析 (%): C, H, N, O, -3.2HCl + 2H<sub>2</sub>O

として

	C	H	N
計算値	45.06	5.90	15.78
実測値	45.05	5.82	15.58
NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) :			
3.12 (2H, s), 3.30~3.48 (4H, m), 3.83 (2H, q, J=6.3Hz), 3.93 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J=1.2, 5.6Hz), 7.12 (1H, d, J=9.3Hz), 7.81~7.83 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=9.0Hz),			

(3H, s), 4.63 (2H, s), 7.04 (1H, d, J=9.3Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.7, 8.0Hz), 7.80~7.87 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=9.0Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:

3415, 1656, 1597, 1568, 1520

実施例 27.

5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-7-メトキシ-6H-ピラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 27)

化合物 24, 1.50 mg と N, N-ジメチルエチレンジアミン 3 ml を実施例 25 と同様に反応させ、標記化合物の塩酸塩 8.2 mg (37.6%)を得た。

融点 (℃) : 229~230

元素分析 (%): C, H, N, O, -4.4HCl + H<sub>2</sub>O

として

	C	H	N
計算値	46.87	6.29	13.87
実測値	46.85	6.26	13.53
NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) :			

J=9.0Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:

3420, 1657, 1597, 1570, 1521, 1484

実施例 28.

5-(3-アミノプロピル)アミノ-2-(3-アミノプロピル)アミノメチル-7-メトキシ-6H-ピラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 28)

化合物 24, 1.00 mg と 1,3-プロパンジアミン 2 ml を実施例 25 と同様に反応させ、標記化合物の塩酸塩 1.11 mg (84.1%)を得た。

融点 (℃) : 253~256

元素分析 (%): C, H, N, O, -3.6HCl + 1.2H<sub>2</sub>O

として

	C	H	N
計算値	47.37	6.07	15.07
実測値	47.55	5.87	14.42
NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) :			
1.95~2.15 (4H, m), 2.80~2.96 (4H, m), 3.21 (2H, s), 3.62 (2H, q, J=5.9Hz), 3.94			

2.88 (6H, s), 3.32 (6H, s), 3.32~3.49 (4H, m), 3.82~3.87 (2H, m), 3.95 (3H, s), 3.95~3.99 (2H, m), 5.23 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J=1.1, 8.2Hz), 7.28 (1H, d, J=9.0Hz), 7.85 (1H, t, J=8.2Hz), 7.94 (1H, dd, J=1.1, 8.2Hz), 8.38 (1H, d, J=8.0Hz)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:

1636, 1599, 1569, 1515, 1464

実施例 29.

5-(2-アミノエチル)アミノ-2-(2-アミノエチル)アミノメチル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 29)

化合物 25 の塩酸塩 9.2 mg を塩酸 1.8 ml 中で 1.1 時間加熱還流下に攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残液として得られた結晶を水-メタノール-エタノールから再結晶して標記化合物の塩酸塩 8.5 mg (96.5%)を得た。

融点 (℃) : 251~253

元素分析 (%): C, H, N, O, -3.3HCl + 1.3H<sub>2</sub>O

特開平2-76878 (19)

として

	C	H	N
計算値	44.73	5.51	16.47
実測値	44.78	5.42	16.19

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.10 (2H, s), 3.28~3.47 (4H, m), 3.88 (2H, q, J=6.1Hz), 4.76 (2H, s), 8.89 (1H, dd, J=7.8Hz), 7.22 (1H, d, J=9.5Hz), 7.67 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81 (1H, t, J=8.2Hz), 8.45 (1H, d, J=9.2Hz), 13.71 (1H, s)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :

3415, 1659, 1594, 1515, 1462

実施例 29.

5-(3-アミノプロピル)アミノ-2-(3-アミノプロピル)アミノメチル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ (4.5, 1-d, e) アクリジン-6-オオン (化合物 29)

化合物 28 の塩酸塩 1.70 mg から実施例 28 と同様にして標記化合物の塩酸塩 1.36 mg (84.1%)を得た。

e) アクリジン-6-オオン (化合物 30)

化合物 27 の塩酸塩 8.8 mg から実施例 28 と同様にして標記化合物の塩酸塩 6.1 mg (90.7%)を得た。

融点 (℃) : 210~211.

元素分析(%) : C, H, N, O, ·4.6HCl ·0.8H<sub>2</sub>O

として

	C	H	N
計算値	45.55	6.05	13.86
実測値	45.51	6.05	13.76

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.86 (6H, s), 3.32 (6H, s), 3.32~3.49 (4H, e), 3.83~3.85 (2H, m), 4.08 (2H, q, J=8.4Hz), 5.27 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=1.1, 8.1Hz), 7.38 (1H, d, J=9.2Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.2, 8.2Hz), 7.82 (1H, t, J=8.1Hz), 8.52 (1H, d, J=8.9Hz), 13.63 (1H, s)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :

1658, 1596, 1574, 1513, 1470

融点 (℃) : 291~292

元素分析(%) : C, H, N, O, ·2.8HCl ·1.9H<sub>2</sub>O

として

	C	H	N
計算値	47.52	6.19	15.83
実測値	47.53	5.98	15.87

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

1.98 (2H, quin., J=7.1Hz), 2.12 (2H, quint., J=7.6Hz), 2.90~2.96 (4H, m), 3.17~3.22 (2H, m), 3.69 (2H, quint, J=6.6Hz), 4.65 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.12 (1H, d, J=9.2Hz), 7.65 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.80 (1H, t, J=8.1Hz), 8.45 (1H, d, J=9.2Hz), 13.70 (1H, s)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> :

3420, 1657, 1593, 1575, 1515, 1470

実施例 30.

5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ (4.5, 1-d,

実施例 31.

2-(2-ジメチルアミノエチルオキシ)カルボニル-8H-ピラゾロ (4.5, 1-d, e) アクリジン-6-オオン (化合物 31)

化合物 1-1 3.2 mg と N, N-ジメチルエチレンジアミン 0.081 ml を実施例 3 と同様に反応させ標記化合物 1.59 mg (94.9%)を得た。これを常法に従い塩酸塩とした。

融点 (℃) : 256~258

元素分析(%) : C, H, N, O, ·HCl ·H<sub>2</sub>O として

	C	H	N
計算値	58.54	5.17	10.78
実測値	58.37	4.88	10.86

NMR (D<sub>2</sub>O) δ (ppm) :

3.11 (6H, s), 3.74 (2H, t, J=4.9Hz), 4.75 (2H, t, J=4.9Hz), 6.86 (1H, d, J=8.1Hz), 7.07 (1H, t, J=7.7Hz), 7.20 (1H, dt, J=0.8, 8.1Hz), 7.31 (1H, d, J=7.3Hz), 7.43 (1H, dt, J=1.4, 8.1Hz), 7.47 (1H, dd, J=0.9, 8.1Hz), 7.59 (1H, d, J=7.7Hz)

特開平2-76878 (20)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :

1724, 1652, 1603, 1506, 1469, 1423

実施例 3-2.

5-(3-メチルアミノプロピル)アミノ-2-(3-メチルアミノプロピル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物3-2)

化合物2-0 260mgをジオキサン20mlに溶解し、N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-1,3-プロパンジアミン2.93gを加え加熱還流下、7.5時間攪拌した。反応後、減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=30:1)に付すことにより5-(3-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル)アミノプロピル)アミノ-2-(3-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル)アミノプロピル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン270mg(75.4%)を得た。

上記化合物270mgに25%臭化水素酸/酢酸

浴液5ml加え、室温下1時間攪拌したのち反応液を減圧濃縮した。残液を水-メタノール-エタノールから再結晶して、標記化合物の臭化水素酸塩215mg(60.2%)を得た。

融点(℃): 241~242

元素分析(%): C, 63.3, H, 5.0, N, 3.4 (HBr+0.6CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Hとして)

C	H	N
計算値	40.50	5.03
実測値	40.59	5.13

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):

2.07 (4H, a), 2.69 (6H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.04 (4H, m), 3.25 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.76 (2H, a), 7.15 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dt,  $J=1.1, 7.6\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, dt,  $J=0.9, 7.2\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=9.7\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, dd,  $J=1.2, 8.1\text{Hz}$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :

3412, 1654, 1595, 1570, 1458

実施例 3-3.

5-(2-メチルアミノエチル)アミノ-2-(2-メチルアミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物3-3)

化合物2-0 300mgとN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルエチレンジアミン7.69mgを実施例3-2と同様に反応させ5-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル)アミノエチル)アミノ-2-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル)アミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン109mg(32.7%)を得た。

上記化合物3-1を用い実施例3-2と同様にして標記化合物の臭化水素酸塩19mg(57.5%)を得た。

融点(℃): 266~267

元素分析(%): C, 63.3, H, 5.0, N, 3.4 (HBr+0.6CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Hとして)

C	H	N
計算値	40.05	4.90
実測値	40.20	5.19

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):

2.66 (6H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.26 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3.39 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.82 (2H, q,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.86 (2H, m), 7.24 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dt,  $J=1.0, 7.6\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, dt,  $J=1.0, 8.3\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, dd,  $J=1.2, 8.3\text{Hz}$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :

1650, 1614, 1593, 1567, 1514, 1418

実施例 3-4.

5-(2-エチルアミノエチル)アミノ-2-(2-エチルアミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物3-4)

化合物2-0 250mgとN-ベンジルオキシカルボニル-N-エチルエチレンジアミン1.4gを

特開平2-76878 (21)

実施例3-2と同様に反応させ5-(2-(N-ペニンガルオキシカルボニル-N-エチル)アミノエチル)アミノ-2-(2-(N-ペニンガルオキシカルボニル-N-エチル)アミノエチル)アミノメテル-6H-ピラゾロ[4,5-1-d, e]アクリジン-6-オン2.73mg(85.6%)を得た。

上記化合物を実施例3-2と同様にして、標記化合物の臭化水素酸塩1.50mg(52.6%)を得た。  
融点(℃)：198～198

元素分析(%)：C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>・3.5HBrとして

C H N

計算値 40.05 4.90 12.18  
実測値 40.20 5.19 11.81

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm)：

1.22(3H, t, J=7.2Hz), 1.24(3H, t, J=7.2Hz),  
3.06(2H, q, J=7.1Hz), 3.07(2H, q, J=7.3Hz),  
3.25(2H, s), 3.39(2H, t, J=6.5Hz), 3.55  
(2H, t, J=6.3Hz), 3.92(2H, q, J=6.2Hz),  
4.86(2H, s), 7.25(1H, d, J=9.0Hz), 7.62  
(1H, dt, J=0.9, 7.6Hz), 8.00(1H, dt, J=1.2,

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm)：

3.22～4.10(24H, m), 4.78(2H, s), 7.26(1H,  
d, J=9.0Hz), 7.59(1H, dt, J=0.9, 7.6Hz),  
7.69(1H, dt, J=1.3, 7.7Hz), 8.27(1H, d,  
J=8.1Hz), 8.39(1H, dt, J=1.2, 8.1Hz), 8.44  
(1H, d, J=8.8Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>：

1652, 1615, 1598, 1568, 1520, 1436

実施例3-6。

5-(2-ジエチルアミノエチル)アミノ-2-(2-ジエチルアミノエチル)アミノメテル-6H-ピラゾロ[4,5-1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物3-6)

化合物2-0, 257mgとN,N-ジエチルエチレンジアミン2mlを実施例2-1と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩2.76mg(67.4%)を得た。  
融点(℃)：266～267

元素分析(%)：C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>・3.9HCl・H<sub>2</sub>O

として

7.8Hz), 8.30(1H, d, J=8.3Hz), 8.39(1H, d,  
J=9.3Hz), 8.43(1H, dd, J=1.3, 8.2Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>：

1651, 1615, 1595, 1515, 1436

実施例3-5。

5-(2-モルホリノエチル)アミノ-2-(2-モルホリノエチル)アミノメテル-6H-ピラゾロ[4,5-1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物3-5)

化合物2-0, 250mgとN-(2-アミノエチル)モルホリン2mlを実施例2-1と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩2.61mg(43.5%)を得た。

融点(℃)：253～254

元素分析(%)：C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>・3.6HCl・2H<sub>2</sub>O

として

C H N

計算値 48.89 6.41 12.87  
実測値 48.95 6.30 12.29

C H N

計算値 52.07 7.10 13.49  
実測値 52.03 7.04 13.42

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm)：

1.27(6H, t, J=7.4Hz), 1.29(6H, t, J=7.9Hz),  
3.24(8H, m), 3.37(2H, t, J=6.7Hz), 3.58  
(2H, t, J=6.5Hz), 3.69(2H, t, J=6.7Hz),  
4.04(2H, t, J=7.1Hz), 4.77(2H, s), 7.28  
(1H, d, J=9.3Hz), 7.59(1H, dt, J=0.9, 7.2  
Hz), 7.97(1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 8.26(1H,  
d, J=8.3Hz), 8.39(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz),  
8.46(1H, d, J=8.8Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>：

1651, 1617, 1598, 1568, 1520, 1436

実施例3-7。

5-(4-アミノブチル)アミノ-2-(4-アミノブチル)アミノメテル-6H-ピラゾロ[4,5-1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物3-7)

化合物2-0, 250mgをジオキサン2.0mlに溶

特開平2-76878 (22)

解し、1,4-ブタンジアミン0.9gを加え、加熱還流下1時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣を2規定水酸化ナトリウム水溶液5mlに溶解し、ジエチルエーテル5mlおよび塩化ペングルオキシカルボニル4mlを加え、室温下1時間攪拌した。反応液をエーテルで抽出後、塩水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:ヘキサン1:5)に付し、5-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)アミノ-2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン15.6mg(36.7%)を得た。

上記化合物15.6mgを2.5%臭化水素酸/酢酸溶液に溶解し、室温下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、水-メタノール-エタノールから再結晶し標記化合物7.5mg(45.9%)を得た。

融点(℃): 272~274

アミン3mlを実施例2-1と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩8.3mg(19.2%)を得た。

融点(℃): 256~258

元素分析(%): C, H, N, O-4.2HC<sub>2</sub>-1.9H<sub>2</sub>O

として

	C	H	N
計算値	44.58	6.06	14.85
実測値	44.64	5.77	14.66

NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ( ppm):  
2.61(3H, d, J=4.9Hz), 2.93(3H, s), 3.21(2H, m), 3.41(2H, m), 3.95(2H, q, J=6.6Hz), 4.94(2H, s), 7.25(1H, d, J=8.0Hz), 7.50(1H, dt, J=0.8, 7.8Hz), 7.96(1H, dt, J=1.3, 7.8Hz), 8.30(1H, d, J=8.1Hz), 8.35(1H, dd, J=1.0, 8.1Hz), 8.45(1H, d, J=8.0Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>:

3418, 1651, 1615, 1598, 1567, 1514, 1462

実施例3-9.

5-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ-2-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノメチ

元素分析(%): C, H, N, O-3.2HC<sub>2</sub>-0.7CH<sub>3</sub>

CO<sub>2</sub>Hとして

	C	H	N
計算値	41.42	5.21	11.88
実測値	41.59	5.35	11.89

NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ( ppm):

1.66~1.84(8H, s), 2.88(4H, s), 3.19(2H, s), 3.59(2H, q, J=5.9Hz), 4.74(2H, s), 7.12(1H, d, J=9.3Hz), 7.81(1H, dt, J=1.0, 7.7Hz), 7.99(1H, dt, J=1.3, 7.7Hz), 8.27(1H, d, J=8.1Hz), 8.34(1H, d, J=9.0Hz), 8.41(1H, dd, J=1.2, 8.1Hz)

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>:

3420, 1651, 1615, 1594, 1572, 1519

実施例3-8.

2-[N-(2-アミノエチル)-N-メチル]アミノメチル-5-(2-メチルアミノエチル)アミノ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物3-8)

化合物2.0 3.00mgとN-メチルエチレン

ル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物3-9)

化合物2.0 4.00mgとN,N-ジメチル-3-プロパンジアミン4mlを実施例2-1と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩19.8mg(32.2%)を得た。

融点(℃): 241~243

元素分析(%): C, H, N, O-3.2HC<sub>2</sub>-2.9H<sub>2</sub>O

として

	C	H	N
計算値	49.78	7.18	13.93
実測値	49.93	6.81	13.36

NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ( ppm):

2.78(6H, s), 2.79(6H, s), 2.13(2H, t, J=7.3Hz), 2.28(2H, t, J=7.4Hz), 2.89(2H, s), 3.20(2H, m), 3.66(4H, m), 5.17(2H, s), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.62(1H, dt, J=0.9, 7.5Hz), 7.97(1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 8.30(1H, d, J=8.3Hz), 8.36(1H, dd, J=1.7, 9.4Hz), 8.44(1H, d, J=9.0Hz)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :

1651, 1596, 1570, 1479, 1401

## 実施例4.0.

5-ブロモ-2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-7-メトキシ-8H-ビラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン (化合物4.0.)

化合物2.4 27.0 mgをクロロホルム27.0 mlに溶解し、N, N-ジメチルエチレンジアミン67 mgを加え室温で一夜搅拌した。析出した結晶を汎取することにより標記化合物の臭化水素酸塩27.2 mg (79.7%)を得た。

融点 (℃) : 222~224

元素分析 (%): C, H, Br, N, O, -HBr -1.3 H<sub>2</sub>Oとして

	C	H	N
--	---	---	---

計算値	45.01	4.64	10.49
実測値	45.11	4.23	10.13

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

3.25 (8H, s), 3.37 (2H, s), 3.50~3.55 (2H, s), 3.97 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.18 (1H,

元素分析 (%): C, H, N, O, -3.7HCl -2H<sub>2</sub>Oとして

	C	H	N
--	---	---	---

計算値	46.23	5.41	13.49
実測値	46.23	6.39	13.29

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

3.07 (2H, s), 3.24 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.43~3.51 (2H, m), 3.71 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.82~3.95 (4H, m), 3.95 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.15 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, t,  $J=8.3$ ), 7.93 (1H, dd,  $J=0.9, 8.2\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :

3400, 1656, 1598, 1587, 1515, 1454

## 実施例4.2.

2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-7-ヒドロキシ-5-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル]アミノ-8H-ビラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン (化合物4.2.)

dd,  $J=1.9, 7.6\text{Hz}$ , 7.84~7.88 (2H, m), 7.91 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :

1652, 1622, 1599, 1512, 1471

## 実施例4.1.

2-(2-ジメチルアミノエチル)アミノメチル-5-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル]アミノ-7-メトキシ-8H-ビラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン (化合物4.1.)

化合物4.0 22.0 mgをメタノール10.0 mlに溶解し、2-(2-アミノエチルアミノ)エタノール2.0 mlを加え、1時間加热還流下に搅拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣をメタノール-イソプロパノールから結晶化し汎取した。これをメタノールに溶解させ臭化水素を含有するイソプロパノールを加え塩酸塩として結晶化し、さらにメタノール-エタノールから再結晶し標記化合物の塩酸塩18.3 mg (71.6%)を得た。

融点 (℃) : 232~234

化合物4.1 15.5 mgと液塩酸1.8 mgとを加热還流下に14時間搅拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣をメタノール-エタノールで結晶化した。さらにメタノール-エタノールで再結晶し標記化合物の塩酸塩9.4 mg (54.4%)を得た。

融点 (℃) : 240~241

元素分析 (%): C, H, N, O, -4.2HCl -0.4H<sub>2</sub>Oとして

	C	H	N
--	---	---	---

計算値	46.12	5.89	14.03
実測値	46.27	5.89	13.82

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

3.08 (2H, s), 3.25 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.50 (2H, m), 3.71 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.82~3.87 (2H, m), 3.96~4.01 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.93 (1H, dd,  $J=1.2, 7.9\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 13.68 (1H, s)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :

3400, 1657, 1625, 1595, 1575, 1513, 1468

## 実施例43.

2-(2-アミノエチル)アミノメチル-5-ブロモ-7-メトキシ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物43)

化合物24 1.00gとエチレンジアミン2.2mlを実施例40と同様に反応させ、標記化合物の臭化水素酸塩1.04g(91.0%)を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):

3.24~3.48(4H, m), 3.97(3H, s), 4.92(2H, s), 7.18(1H, dd, J=1.2, 8.3Hz), 7.83(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.90(1H, t, J=8.3Hz), 7.92(1H, d, J=8.3Hz), 7.98(3H, brs), 8.35(1H, d, J=8.3Hz), 9.55(1H, brs)

FAB-MS(m/z): 601(M<sup>+</sup>+1);C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>•400

## 実施例44.

2-(2-アミノエチル)アミノメチル-5-ブロモ-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物44)

アミノ-7-メトキシ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物45)

化合物43 3.00gと2-(2-アミノエチルアミノ)エタノール3mlを実施例41と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩1.42g(42.8%)を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):

3.07(2H, s), 3.24~3.44(6H, m), 3.69(2H, t, J=5.1Hz), 3.89~3.94(2H, m), 3.94(3H, s), 4.73(2H, s), 7.11(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 7.16(1H, d, J=9.0Hz), 7.80~7.88(2H, m), 8.34(1H, d, J=8.8Hz), 9.87(1H, t, J=6.2Hz)

FAB-MS(m/z): 425(M<sup>+</sup>+1);C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>•424

## 実施例46.

2-(2-アミノエチル)アミノメチル-7-ヒドロキシ-5-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル]アミノ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物46)

化合物45 1.25mlを過酸化1.2mlに加え実

化合物43 3.40gを4.8%臭化水素酸水溶液4mlと2.5%臭化水素酸/酢酸塩液8mlに加え6.0mで1時間攪拌した後、反応液を冷却し、イソブロパノールを加え、析出した結晶を採取した。次いで、この結晶にクロロホルムと希炭酸ナトリウム水溶液を加え、抽出し、クロロホルム層を濃縮後、4規定塩酸-エタノールで再結晶して標記化合物の塩酸塩1.44g(48.2%)を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):

3.29(2H, t, J=6.4Hz), 3.47(2H, t, J=6.3Hz), 4.88(2H, s), 6.95(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.66(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.86(1H, t, J=8.2Hz), 7.98(1H, d, J=8.5Hz), 8.43(3H, brs), 8.57(1H, d, J=8.2Hz), 10.20(1H, brs), 13.22(1H, s)

FAB-MS(m/z): 387(M<sup>+</sup>+1);C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>•386

## 実施例45.

2-(2-アミノエチル)アミノメチル-5-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル]

実施例42と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩1.12g(92.0%)を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):

3.07(2H, s), 3.24~3.47(6H, m), 3.70(2H, t, J=5.0Hz), 3.95~3.98(2H, m), 4.76(2H, s), 6.89(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.24(1H, d, J=9.2Hz), 7.67(1H, d, J=8.2Hz), 7.81(1H, t, J=8.2Hz), 8.47(1H, d, J=8.9Hz), 9.27(1H, t, J=6.4Hz), 13.71(1H, s)

EI-MS(m/z): 410(M<sup>+</sup>);C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>•410

## 実施例47.

5-[2-(2-アミノエチルアミノ)エチル]アミノ-2-[2-(2-アミノエチル)アミノメチル-7-メトキシ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン(化合物47)

化合物43 2.00gとジエチレントリアミン2mlを実施例41と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩1.30g(55.1%)を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):

3.17~3.28(2H, m), 3.29~3.33(6H, m), 3.45  
(2H, t, J=6.4Hz), 3.85~3.95(2H, m), 3.95(3H,  
s), 4.74(2H, s), 7.13(1H, dd, J=2.3, 7.4Hz),  
7.20(1H, d, J=9.3Hz), 7.82~7.91(2H, m),  
8.31(1H, d, J=8.0Hz), 8.36(4H, brs), 8.67  
(1H, brs), 9.87(1H, t, J=6.2Hz), 10.04(1H,  
brs)

E I - M S (m/z) : 423(M<sup>+</sup>);

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=423

実施例 4 8.

5-[2-(2-アミノエチルアミノ)エチル]  
アミノ-2-(2-アミノエチル)アミノメチル  
-7-ヒドロキシ-8H-ピラゾロ[4,5,1-d,  
e]アクリジン-6-オン (化合物 4 8)

化合物 4 7 1.10 mg を 4.8% 喰化水素酸水溶液  
1.0 mL と 2.5% 喰化水素酸/酢酸溶液 2 mL に加  
え 1.00 mL で 3.5 時間攪拌した後、反応液を冷却  
し、イソプロパノールを加え析出した結晶を沪取  
した。これを水-エタノールから再結晶し標記化  
合物の喰化水素酸塩 8.1 mg (57.3%) を得た。

Hz), 7.07(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 7.24(1H, d,  
J=8.1 Hz), 7.73(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.80  
(1H, t, J=8.2 Hz), 8.25(1H, d, J=8.2 Hz),

E I - M S (m/z) : 445(M<sup>+</sup>);

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=445

実施例 5 0.

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-  
7-メトキシ-8H-ピラゾロ[4,5,1-d,  
e]アクリジン-6-オン (化合物 5 0)

化合物 4 9 8.00 mg と N,N-ジメチルエチ  
レンジアミン 1.0 mL を、1.00 mL で 1 時間攪拌し  
た後、反応液を濾過充固した。濾液をイソブ  
ロビルアルコールに點綴した後沪取し、標記化  
合物の結晶 5.43 mg (89.2%) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.33(6H, s), 2.50~2.52(6H, m), 3.51~3.55  
(6H, m), 3.93(3H, s), 4.08(2H, s), 6.86(1H,  
d, J=9.0Hz), 7.03(1H, dd, J=2.0, 7.3Hz), 7.73  
~7.81(2H, m), 8.10(1H, d, J=8.8Hz), 9.73(1

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.17~3.44(10H, m), 3.93~4.00(2H, m), 4.85  
(2H, s), 6.83(1H, d, J=8.2Hz), 7.29(1H, d,  
J=9.5Hz), 7.70(1H, d, J=8.2Hz), 7.85(1H, t,  
J=8.2Hz), 8.04(4H, brs), 8.43(1H, d, J=8.2  
Hz), 9.02(1H, brs), 9.30(1H, t, J=5.4Hz),  
9.57(1H, brs), 13.72(1H, s)

FAB-MS (m/z) : 410(M<sup>+</sup>+1);

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=409

実施例 4 9.

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチ  
ル-5-ブロモ-7-メトキシ-8H-ピラゾロ  
[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン (化合  
物 4 9)

化合物 2 4 2.00 mg とジエタノールアミン  
2.50 mL を実施例 4 0 と同様に反応させ、標記化  
合物の結晶 1.78 mg (83.2%) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.67(4H, t, J=6.9Hz), 3.53(4H, q, J=5.9Hz),  
3.94(3H, s), 4.18(2H, s), 4.44(2H, t, J=4.9

Hz, t, J=5.1 Hz)

E I - M S (m/z) : 453(M<sup>+</sup>); C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=453

実施例 5 1.

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチ  
ル-5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-  
7-メトキシ-8H-ピラゾロ[4,5,1-d,  
e]アクリジン-6-オン (化合物 5 1)

化合物 5 0 4.00 mg を液塩酸 3.0 mL に加え実  
施例 4 2 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩  
4.20 mg (88.7%) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.86(6H, s), 3.38~3.43(6H, m), 3.91(4H, t,  
J=4.9Hz), 4.04(2H, q, J=6.4Hz), 4.96(2H, s),  
6.90(1H, dd, J=0.9, 8.2 Hz), 7.27(1H, d, J=  
9.2Hz), 7.87(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81(1H,  
t, J=8.2Hz), 8.42(1H, d, J=9.2Hz), 9.25(1H,  
t, J=8.4Hz), 13.86(1H, s)

E I - M S (m/z) : 439(M<sup>+</sup>); C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=439

実施例 5 2.

5-(2-アミノエチル)アミノ-2-ビス



(1H, brs), 11.60 (1H, brs), 13.67 (1H, s)  
E I - M S (m/z) : 506 (M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 506

## 実施例 5 7.

5-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物 5 7)

化合物 5 5 2.00 mg をクロロホルム 2 mL に溶解し、2-(2-アミノエチルオキシ)エタノール 0.6 g を加え室温で一夜搅拌した。反応液を水で洗浄した後、減圧濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム: メタノール = 20:1) に付し、標記化合物 1.50 mg (8.8.3%) を得た。これを塩酸水素を含むイソプロパノール溶液を用い常法によって塩酸塩とした。

NMR (DMSO- $\delta$ )  $\delta$  (ppm) :

2.68 (2H, t, J=6.5Hz), 2.92 (2H, t, J=7.6Hz),  
3.37 (2H, t, J=7.6Hz), 3.58 (2H, t, J=6.5Hz),  
4.84 (2H, s), 6.85 (1H, dd, J=0.8, 8.2Hz),

8.81 (1H, d, J=7.9Hz), 8.94 (1H, d, J=9.2Hz), 7.58 (1H, d, J=8.2Hz), 7.73 (1H, t, J=8.2Hz), 8.21 (1H, d, J=8.9Hz), 9.25 (1H, t, J=6.0Hz), 13.76 (1H, s)

E I - M S (m/z) : 488 (M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S = 488

## 実施例 5 9.

5-(2-アミノエチル)アミノ-7-ヒドロキシ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物 5 9)

化合物 5 7 1.50 mg とエチレンジアミン 1 mL を実施例 5 6 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩 1.31 mg (7.8.2%) を得た。

NMR (DMSO- $\delta$ )  $\delta$  (ppm) :

2.65 (2H, t, J=6.6Hz), 2.93 (2H, t, J=6.7Hz),  
3.08~3.14 (2H, m), 3.32~3.40 (2H, m),  
3.57 (2H, t, J=6.6Hz), 3.88 (2H, q, J=6.3Hz),  
4.71 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J=0.9, 7.9Hz),  
7.23 (1H, d, J=9.2Hz), 7.66 (1H, dd, J=0.9,  
8.2Hz), 7.81 (1H, t, J=8.2Hz), 8.22 (3H, brs),

7.64 (1H, d, J=7.3Hz), 7.85 (1H, t, J=8.2Hz),  
7.99 (1H, d, J=8.2Hz), 8.51 (1H, d, J=8.2Hz),  
9.74 (2H, brs), 13.23 (1H, s)

E I - M S (m/z) : 447 (M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S = 447

## 実施例 5 8.

7-ヒドロキシ-5-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物 5 8)

化合物 5 5 2.00 mg と 2-(2-アミノエチルオキシ)エタノール 0.6 g を実施例 5 7 と同様に反応させ標記化合物の結晶 3.5 mg (14.8%) を得た。

NMR (DMSO- $\delta$ )  $\delta$  (ppm) :

2.58 (2H, t, J=6.9Hz), 2.66 (2H, t, J=6.4Hz),  
2.89 (2H, t, J=6.6Hz), 2.79 (2H, t, J=6.4Hz),  
2.91 (2H, t, J=6.7Hz), 3.51 (2H, t, J=6.9  
Hz), 3.59 (2H, t, J=6.5Hz), 3.72 (2H, q, J  
=6.5Hz), 4.15 (2H, s), 4.84 (1H, t, J=5.5

8.43 (1H, d, J=8.9Hz), 9.26 (1H, t, J=6.3Hz),  
9.78 (2H, brs), 13.73 (1H, s)

E I - M S (m/z) : 427 (M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S = 427

## 実施例 6 0.

5-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d,e]アクリジン-6-オン(化合物 6 0)

化合物 5 5 1.00 g をクロロホルム 2.0 mL に溶解し、2-(2-アミノエトキシ)エタノール 5.2 g を加え室温で 3 時間搅拌した。反応液を水で洗浄した後、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム: メタノール = 20:1) に付した後、さらにクロロホルム-イソプロパノールで再結晶して標記化合物 8.14 mg (7.8.9%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>- $\delta$ )  $\delta$  (ppm) :

2.97 (2H, t, J=5.0Hz), 3.60~3.83 (2H, m),  
3.69 (2H, t, J=5.0Hz), 3.74~3.77 (2H, m),

## 特開平2-76878 (28)

4.35(2H, s), 6.88(1H, dd, J=2.1, 7.3Hz),  
7.61~7.70(2H, m), 7.73(1H, d, J=8.2Hz),  
8.09(1H, d, J=8.2Hz), 13.31(1H, brs)

FAB-MS (m/z) : 432(M<sup>+</sup> + 1);

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>=431

### 実施例 6.1.

7-ヒドロキシ-5-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-8H-ビラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オン(化合物6.1)

化合物6.0 1.10mgと2-(2-アミノエトキシ)エタノール1.0mlを実施例5.8と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩1.21mg(96.2%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.34(2H, t, J=5.0Hz), 3.50~3.55(8H, m),  
3.72~3.79(6H, m), 4.65(2H, brs), 4.70(2H, s), 6.88(1H, dd, J=0.6, 8.2Hz), 7.08(1H, d, J=8.2Hz), 7.65(1H, d, J=8.2Hz), 7.79

7.67(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81(1H, t, J=8.2Hz), 8.24(3H, brs), 8.42(1H, d, J=9.2Hz),  
9.27(1H, t, J=6.4Hz), 9.68(2H, brs), 13.73  
(1H, s)

E I-MS (m/z) : 411(M<sup>+</sup>); C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>=411

### 実施例 6.3.

5-(3-アミノプロピル)アミノ-7-ヒドロキシ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-6H-ビラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オン(化合物6.3)

化合物6.0 1.70mgと1,3-ジアミノプロパン1.0mlを実施例5.6と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩1.40mg(74.0%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.00(2H, quint., J=7.0Hz), 2.89~2.97(2H, m),  
3.33(2H, t, J=5.0Hz), 3.48~3.56(4H, m),  
3.69(2H, q, J=6.6Hz), 3.78(2H, t, J=5.2Hz),  
4.71(2H, s), 6.89(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz),  
7.13(1H, d, J=9.2Hz), 7.66(1H, dd, J=0.9,  
8.2Hz), 7.81(1H, t, J=8.2Hz), 8.09(3H,

1H, t, J=8.2Hz), 8.32(1H, d, J=8.9Hz),  
9.29~9.32(1H, m), 9.56(2H, brs), 13.66  
(1H, s)

E I-MS (m/z) : 456(M<sup>+</sup>); C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>=456

### 実施例 6.2.

5-(2-アミノエチル)アミノ-7-ヒドロキシ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-6H-ビラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オノン(化合物6.2)

化合物6.0 1.35mgとエチレンジアミン1.0mlを5.0℃で1時間反応させた後、イソプロパノール1.0mlを加え析出した結晶を沪取することにより標記化合物1.20mg(93.3%)を得た。これを濃塩酸、メタノール、エタノールから再結晶し塩酸塩とした。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.09~3.13(2H, m), 3.33(2H, t, J=5.2Hz),  
3.48~3.57(4H, m), 3.78(2H, t, J=5.2Hz),  
3.88(2H, q, J=6.3Hz), 4.72(2H, s), 6.90(1H,  
dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.23(1H, d, J=9.2Hz),

8.38(1H, d, J=9.2Hz), 9.27(1H, t, J=8.0Hz), 9.65(2H, brs), 13.71(1H, s)

E I-MS (m/z) : 425(M<sup>+</sup>); C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>=425

### 実施例 6.4.

5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-7-ヒドロキシ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-6H-ビラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オノン(化合物6.4)

化合物6.0 1.70mgとN,N-ジメチルエチレンジアミン1.0mlを実施例5.6と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩1.16mg(57.5%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.86(6H, s), 3.33(2H, t, J=4.9Hz), 3.40(2H,  
t, J=6.6Hz), 3.49~3.57(4H, m), 3.78(2H, t,  
J=5.0Hz), 4.01(2H, q, J=8.7Hz), 4.73(2H, s),  
6.91(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.26(1H, d, J=8.2Hz),  
7.68(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.82(1H,  
t, J=8.2Hz), 8.43(1H, d, J=8.9Hz), 9.26(1H,  
t, J=6.7Hz), 9.63(2H, brs), 10.68(1H, brs),

13.71(1H, s)

E I - M S (m/z) : 439(M<sup>+</sup>); C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>=439

## 実施例 6.5.

7-ヒドロキシ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-5-(2-メチルアミノエチル)アミノ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オン(化合物6.5)

化合物6.0 17.0 mgをジメチルホルムアミド1.7 mLに溶解しN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルエチレンジアミン4.10 mLを加え8.0 mLで4時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=9:1)に付し、さらにクロロホルム-イソプロパノール-ジイソプロピルエーテルで結晶化し、5-[2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル)アミノエチル]アミノ-7-ヒドロキシ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]

エチルアミノエチル]アミノ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オン(化合物6.6)

化合物6.0 14.5 mgと2-(2-アミノエチルアミノ)エタノール1 mLを実施例5.6と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩15.5 mg(87.4%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.09(2H, t, J=5.2Hz), 3.28(2H, t, J=6.1Hz), 3.33(2H, t, J=5.2Hz), 3.48~3.55(4H, m), 3.70(2H, t, J=4.9Hz), 3.78(2H, t, J=5.0Hz), 3.83~4.01(2H, m), 4.72(2H, s), 5.33(1H, brs), 6.90(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.25(1H, d, J=9.5Hz), 7.67(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81(1H, t, J=8.2Hz), 8.43(1H, d, J=8.9Hz), 9.11(2H, brs), 9.28(1H, t, J=8.1Hz), 9.69(2H, brs), 13.72(1H, s)

E I - M S (m/z) : 407(M<sup>+</sup>); C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>=407

## 実施例6.7.

アミノメチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]

アクリジン-8-オン 15.6 mg (70.8%)を得た。

上記化合物14.5 mLにメタノール2 mLと濃塩酸6 mLを加え9.0 mLで3時間攪拌したのち反応液を減圧濃縮した。残渣をメタノール-イソプロパノールから再結晶して、標記化合物の塩酸塩9.8 mg(74.1%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.81(3H, s), 3.23(2H, t, J=6.4Hz), 3.30(2H, t, J=5.2Hz), 3.48~3.57(4H, m), 3.77(2H, t, J=5.3Hz), 3.95(2H, q, J=6.2Hz), 4.67(2H, s), 6.89(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.24(1H, d, J=8.2Hz), 7.66(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81(1H, t, J=8.2Hz), 8.41(1H, d, J=8.2Hz), 9.25(1H, t, J=6.3Hz), 13.70(1H, s)

FAB-MS (m/z) : 428(M<sup>+</sup>+1);C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>=428

## 実施例6.8.

7-ヒドロキシ-5-[2-(2-ヒドロキシ

エチルアミノエチル]アミノ-2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]アミノメチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オン(化合物6.7)

化合物5.5 5.00 mgとエタノールアミン1.5 gを実施例6.0と同様に反応させ標記化合物の結晶3.45 mg(73.0%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.69(2H, t, J=5.6Hz), 3.51(2H, q, J=5.3Hz), 4.28(2H, s), 4.55(1H, t, J=5.3Hz), 6.87(1H, dd, J=0.7, 8.2Hz), 7.58(1H, dd, J=0.7, 8.2Hz), 7.80(1H, t, J=8.2Hz), 7.87(1H, d, J=8.1Hz), 8.40(1H, d, J=8.2Hz)

E I - M S (m/z) : 387(M<sup>+</sup>); C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>=387

## 実施例6.8.

5-(2-アミノエチル)アミノ-7-ヒドロキシ-2-[2-ヒドロキシエチル]アミノメチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オン(化合物6.8)

化合物6.7 15.0 mgとエチレンジアミン1 mL

特開平2-76878 (30)

を実施例 5-6 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩 1.44 mg (84.8%) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.07~3.13 (2H, s), 3.19 (2H, t, J=5.2Hz), 3.76 (2H, t, J=5.0Hz), 3.88 (2H, q, J=6.1Hz), 4.70 (2H, s), 5.31 (1H, brs), 6.89 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.23 (1H, d, J=9.2Hz), 7.86 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81 (1H, t, J=8.2Hz), 8.26 (3H, brs), 8.41 (1H, d, J=8.0Hz), 9.26 (1H, t, J=6.4Hz), 9.63 (2H, brs), 13.73 (1H, s)

EI-MS (m/z) : 367 (M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>=367

実施例 6-9.

7-ヒドロキシ-5-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル)アミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン (化合物 6-9)。

化合物 6-7 1.50 mg と 2-(2-アミノエチルアミノ)エタノール 1 mL を実施例 5-6 と同様に

応させた後、反応液を濃縮乾固した。濃縮残渣に水とクロロホルムを加え抽出し、クロロホルム層を濃縮した後、濃塩酸-メタノール-イソプロパノールから再結晶し標記化合物の塩酸塩 1.02 mg (49.5%) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.05~2.26 (4H, m), 2.75 (6H, s), 2.76 (6H, s), 3.15~3.24 (6H, m), 3.65~3.72 (2H, m), 4.67 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J=3.1, 8.2Hz), 7.13 (1H, dd, J=5.6, 8.7Hz), 7.68 (1H, dd, J=4.7, 8.2Hz), 7.81 (1H, dt, J=2.8, 5.3Hz), 8.45 (1H, d, J=9.2Hz), 9.22~9.29 (1H, m), 9.97 (1H, brs), 10.00 (1H, brs), 13.71 (1H, d, J=5.1Hz)

EI-MS (m/z) : 450 (M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>=450

実施例 7-1.

2-(N, N-ジエチル)アミノメチル-5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン (化合物 7-1)

化合物 5-5 2.00 mg をクロロホルム 2.0 mL に

反応させ標記化合物の塩酸塩 1.68 mg (89.9%) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.07~3.14 (2H, m), 3.19~3.26 (4H, m), 3.70 (2H, t, J=5.2Hz), 3.76 (2H, t, J=5.3Hz), 3.97 (2H, q, J=6.4Hz), 4.70 (2H, s), 5.33 (1H, brs), 6.89 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.25 (1H, d, J=8.2Hz), 7.66 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81 (1H, t, J=8.2Hz), 8.42 (1H, d, J=9.2Hz), 9.12 (2H, brs), 9.28 (1H, t, J=6.4Hz), 9.62 (2H, brs), 13.73 (1H, s)

FAB-MS (m/z) : 412 (M<sup>+</sup>+1);

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>=411

実施例 7-2.

5-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ-2-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノメチル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン (化合物 7-2)

化合物 5-5 1.50 mg と N, N-ジメチル-1-プロパンジアミン 1 mL を 65°C で 40 分間反

応させしジエチルアミン 1 mL を加え室温で 3 時間反応させた。反応液を濃縮しクロロホルム-エタノールで再結晶して 5-プロモ-2-(N, N-ジエチル)アミノメチル-7-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-6-オン 1.58 mg (80.8%) を得た。

上記化合物 1.45 mg と N, N-ジメチルエチレンジアミン 1.5 mL を実施例 5-6 と同様に反応させ標記化合物の塩酸塩 1.54 mg (88.4%) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

1.37 (6H, t, J=7.2Hz), 2.86 (6H, s), 3.27 (6H, q, J=7.0Hz), 3.40 (2H, t, J=6.9Hz), 4.04 (2H, q, J=6.6Hz), 4.82 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J=1.1, 8.2Hz), 7.27 (1H, d, J=8.2Hz), 7.67 (1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.81 (1H, t, J=8.2Hz), 8.42 (1H, d, J=8.9Hz), 9.26 (1H, t, J=6.4Hz), 10.87 (1H, brs), 11.08 (1H, brs), 13.66 (1H, s)

EI-MS (m/z) : 407 (M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>=407

## 実施例72.

5-メトキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オン (化合物72)

実施例20で得られる5-ブロモ-2-メチル-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オン 8.52 g を無水メタノール 800 mg および無水ジオキサン 550 mg に溶解し、ナトリウムメトキシド 4.41 g を加え加熱還流下 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解後、10% クエン酸、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルム層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: アセトン = 20:1) に付し、さらにクロロホルム-π-ヘキサンで結晶化して標記化合物 6.00 g (収率 83.5%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.69 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.29 (1H, d, J=7.8Hz), 7.49 (1H, td, J=1.1, 7.6, 7.6Hz), 7.88 (1H, td, J=1.4, 7.1, 8.3Hz), 8.14 (1H, dd, J=0.7, 8.2Hz), 8.23 (1H, d, J=8.1Hz), 8.29 (1H, dd, J=1.1, 8.1Hz)

E I - M S (m/z) : 264 (M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 264

## 実施例73.

2-ブロモメチル-5-メトキシ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オン (化合物73)

化合物72 0.39 g を四塩化炭素 335 mg に溶解し、N-ブロモサクシンimid 318 mg および過酸化ベンゾイル 3.8 mg を加え加熱還流下 1.8 時間攪拌した。反応液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール = 100:1) で精製し、標記化合物 0.24 g (収率 47.0%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

4.20 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.27 (1H, d, J=8.8Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.82 (1H, t, J=7.3Hz), 8.22 (1H, d, J=8.2Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, dd, J=0.9, 8.1Hz)

E I - M S (m/z) : 344 (M<sup>+</sup>+1);

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 343

## 実施例74.

2-ブロモメチル-5-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オン (化合物74)

化合物73 41.7 mg に 2.5% 塩化水素酸/酢酸溶液 1.0 mL を加え、加熱還流下 2 分攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち残渣をクロロホルムに溶解し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルム層を減圧濃縮後、残渣をメタノール-ジクロロメタンから結晶化することにより標記化合物 2.74 g (収率 68.5%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ: 90 MHz) δ (ppm) :

4.89 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, td, J=1.5, 8.5, 8.2Hz), 7.86 (1H, dd, J=1.5, 6.9, 7.3 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.6Hz), 8.28 (1H, dd, J=0.8, 8.2Hz), 8.47 (1H, dd, J=1.5, 7.9Hz), 11.62 (1H, b)

## 実施例75.

2-(2-アミノエチル)アミノメチル-5-メトキシ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オン (化合物75)

化合物73 300 mg を無水クロロホルム 70 mg に溶解し、N-ベンジルオキシカルボニルエチレンジアミン 1.70 g を加え、室温下 1.8 時間攪拌し、さらに加熱還流下 1.1 時間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール = 3:1:1) で精製し、2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)アミノメチル-5-メトキシ-6H-ピラゾロ[4.5.1-d, e]アクリジン-8-オン 3.17 mg (収率 79.4%)を得た。

上記化合物 3.16 mg に 2.5% 塩化水素酸/酢酸溶液 1.0 mL を加え、室温下 2.5 分攪拌した。生成した沈殿物を汎取し、メタノール-エタノールから再結晶し標記化合物の 2 塩化水素酸塩 2.48

特開平2-76878 (32)

ag (収率 73.8%)を得た。

NMR (D<sub>2</sub>O) δ (ppm) :

3.56(2H, t, J=6.6Hz), 3.70(2H, t, J=6.9Hz),  
3.98(2H, s), 4.68(3H, s), 6.89(1H, d, J=8.0Hz),  
7.30(1H, b), 7.66(2H, b), 7.75(1H, dd, J=2.4, 6.1Hz), 7.89(1H, dd, J=3.5, 7.2Hz),

E I - MS (m/z) : 322(M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=322

実施例 7.6.

2-(2-アミノエチル)アミノメチル-5-ヒドロキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d, e]アクリジン-6-オン (化合物 7.8)

化合物 7.5 1.20 ag に 2.5% 喰化水素酸/酢酸溶液 5 mL を加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を水-メタノール-エタノールから再結晶し標記化合物の 2 喰化水素酸塩 8.6.8 ag (収率 75.6%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.25(2H, t, J=6.3Hz), 3.45(2H, t, J=6.9Hz),  
4.91(2H, s), 7.25(1H, d, J=8.6Hz), 7.64(1H,

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.13(4H, b), 3.48(4H, b), 4.12(2H, s),  
4.60(3H, s), 7.37(1H, d, J=9.0Hz), 7.55  
(1H, t, J=7.6Hz), 7.94(1H, t, J=7.7Hz),  
8.22(1H, d, J=8.3Hz), 8.32(1H, dd, J=1.3,  
7.2Hz), 8.42(1H, d, J=8.8Hz)

E I - MS (m/z) : 367(M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=367

実施例 7.8.

2-ビス(2-クロロエチル)アミノメチル-5-メトキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d, e]アクリジン-6-オン (化合物 7.8)

化合物 7.7 の過剰体 0.15 g をクロロホルム 4 mL に溶解し、塩化チオニル 5.5 mL を加え、氷冷下 10 分間、次いで室温下 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をクロロホルムに溶解し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。氷水袋酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール = 200:1) で精製し、標記化合物 0.14 g (収率 58.1%)を得た。得られた標記化合物 0.14 g をクロロホルムに溶解し、5 満定電極/イソブロバノールを致済加え生成する沈殿を済取し、標記化合物の塩酸塩 1.12 ag (収率 36.5%)を得た。

(d, J=1.4, 7.5, 8.4Hz), 8.06(1H, td, J=1.3,  
7.2, 8.4Hz), 8.31(1H, d, J=8.1Hz), 8.41(1H,  
dd, J=1.1, 7.9Hz), 8.47(1H, d, J=8.6Hz)

E I - MS (m/z) : 308(M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=308

実施例 7.7.

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-5-メトキシ-6H-ピラゾロ[4,5,1-d, e]アクリジン-6-オン (化合物 7.7)

化合物 7.3 0.60 g をクロロホルム 3.5 mL に溶解し、ビス(エタノール)アミン 2.8 mL を加え、加熱還流下 4.0 分攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール = 200:1) で精製し、標記化合物 0.28 g (収率 58.1%)を得た。得られた標記化合物 0.14 g をクロロホルムに溶解し、5 満定電極/イソブロバノールを致済加え生成する沈殿を済取し、標記化合物の塩酸塩 1.12 ag (収率 36.5%)を得た。

結晶化し標記化合物 1.11 ag (収率 72.2%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.09(2H, t, J=6.6Hz), 3.65(2H, t, J=6.6Hz),  
4.19(3H, s), 4.28(2H, s), 7.12(1H, d, J=8.8Hz),  
7.44(1H, td, J=1.1, 7.2, 8.1Hz), 7.79(1H, td, J=1.4, 7.7, 8.1Hz), 8.22(1H,  
dd, J=0.6, 8.3Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz),  
8.53(1H, dd, J=1.5, 7.9Hz)

E I - MS (m/z) : 404(M<sup>+</sup>);

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=404

実施例 7.9.

2-(2-アミノエチル)アミノ-2-(2-アミノエチル)-チオメチル-6H-ピラゾロ[4,5,1-d, e]アクリジン-6-オン (化合物 7.9)

化合物 7.3 3.22 ag を無水テトラヒドロフラン 2.6 mL に溶解し、N-トリフェニルメチルアミノエタンチオール 2.76 ag および 6.0% 水素化ナトリウム 3.6.2 ag を加え氷冷下 4.0 分、さらに室温下 7.5 時間攪拌した。反応液にジクロロメタン

特開平2-76878 (33)

を 5.0 mL 加え、10% クエン酸および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後粗塩をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：カーヘキサン：酢酸エチル = 7 : 1）により精製し、5-ブロモ-2-(2-トリフェニルメチルアミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン 2.77 mg (収率 53.4%)を得た。

上記化合物 1.23 mg を無水クロロホルム 2.5 mL に溶解しエチレンジアミン 0.5 mL を加え、加热還流下 3.5 時間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム：メタノール = 9 : 1）で精製し 5-(2-アミノエチル)アミノ-2-(2-トリフェニルメチルアミノエチル)オメチル-6H-ピラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン 1.09 mg (収率 91.8%)を得た。

上記化合物 9.0 mg に 9.9% ギ酸 1 mL を加え室温

-6-オン 1.42 mg を無水クロロホルム 2 mL に溶解し、0.75 mL の N,N-ジメチルエチレンジアミンを加えた。実施例 7.9 と同様の操作により 5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-2-(2-トリフェニルメチルアミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン 1.40 mg (収率 97.7%)を得た。

上記化合物 1.40 mg および 9.9% ギ酸 1.5 mL を用い、実施例 7.9 と同様の操作により、標記化合物の 2-半脱塩 5.0 mg (収率 32.7%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.27 (6H, s), 2.62 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.75 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.00 (1H, t, J=6.6 Hz), 3.55 (2H, q, J=5.6 Hz), 4.25 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.52 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.90 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 9.62 (1H, t, J=4.9 Hz)

ESI-MS (m/z) : 395 (M<sup>+</sup>); C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS=395

下 4.0 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加え不溶物を除去した。水層を減圧濃縮したのち残渣を水-エタノールから結晶化することにより標記化合物の 2-半脱塩 5.22 mg (収率 72.5%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.72 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.95 (4H, e), 3.65 (2H, s), 4.24 (2H, s), 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.91 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.1 Hz), 9.64 (1H, b)

ESI-MS (m/z) : 367 (M<sup>+</sup>); C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS=367

実施例 8.0.

2-(2-アミノエチル)オメチル-5-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-6H-ピラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 8.0)

実施例 7.9 で得られる 5-ブロモ-2-(2-トリフェニルメチルアミノエチル)アミノメチル-6H-ピラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン

実施例 8.1.

2-(2-アミノエチル)アミノメチル-5,7-ジメトキシ-2H-ピラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 8.1)

実施例 2.4 で得られる 5-ブロモ-7-メトキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン 5.0 mg を無水メタノール 1 mL および無水ジオキサン 2 mL に溶解し、2.8% ソグムメトキサイド/メタノール溶液 3.0 mL を加え加热還流下 2 時間攪拌した。反応溶液にクロロホルムを加え 10% クエン酸および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧濃縮し、析出した結晶を汎取し、5,7-ジメトキシ-2-メチル-6H-ピラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン 31.8 mg (収率 77.7%)を得た。

上記化合物 1.01 g, N-ブロモサクシンイミド 0.67 g および過酸化ベンゾイル 0.10 g を四塩化炭素 6.00 mL に溶解し、実施例 7.3 と同様の操作により 2-ブロモメチル-5,7-ジメトキシ

-6H-ビラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン 0.81g (収率 47.7%)を得た。

上記化合物 1.04g を無水ジメチルホルムアミド 5mL に溶解し、エチレンジアミン 1.17g を加え、室温下 20 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をイソプロパノールで洗浄、次いでメタノールに溶解し、5 規定塩酸/イソプロパノール溶液を数滴加えた。析出した結晶を汎取し、水-メタノール-エタノールから再結晶することにより標記化合物の 2 塩酸塩 1.000mg (収率 84.3%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.29(2H, t, J=5.1Hz), 3.45(2H, t, J=5.9Hz),  
3.92(3H, s), 4.07(3H, s), 4.81(2H, s),  
7.10(1H, dd, J=3.0, 9.8Hz), 7.40(1H, d, J=9.0Hz), 7.81(2H, d, J=4.5Hz), 8.39(1H, b),  
8.52(1H, d, J=8.8Hz)

E I - MS (m/z) : 362(M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=362

#### 実施例 8.2.

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチ

ル-5,7-ジメトキシ-6H-ビラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 8.2)

実施例 8.1 で得られる 2-ブロモメチル-5,7-ジメトキシ-6H-ビラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン 2.00g を無水N,N-ジメチルホルムアミド 5mL に溶解した。ビス(エタノール)アミン 5.63mg を加え実施例 8.1 と同様の操作により標記化合物の 2 塩酸塩 0.65mg (収率 38.3%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

2.94(4H, t, J=5.1Hz), 3.74(4H, t, J=5.1Hz),  
4.02(3H, s), 4.12(3H, s), 4.28(2H, s),  
6.88(1H, d, J=8.1Hz), 7.08(1H, d, J=8.8Hz),  
7.65(1H, t, J=8.3Hz), 7.80(1H, d, J=8.1Hz)  
8.05(1H, d, J=8.8Hz)

E I - MS (m/z) : 397(M<sup>+</sup>); C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=397

#### 実施例 8.3.

2-(2-アミノエチル)アミノ-5,7-ジヒドロキシ-6H-ビラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 8.3)

7.23(1H, d, J=8.9Hz), 7.68(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 7.85(1H, t, J=8.2Hz), 8.49(1H, dd, J=0.9, 8.7Hz)

E I - MS (m/z) : 324(M<sup>+</sup>); C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=324

#### 実施例 8.4.

2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ-5-ヒドロキシ-6H-ビラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン (化合物 8.4)

化合物 7.4 1.90g を無水クロロホルム 6mL に溶解し、ビス(エタノール)アミン 1g を用い、実施例 7.1 と同様の操作により標記化合物の 1 塩酸塩 4.9mg (収率 21.6%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.48(4H, t, J=5.1Hz), 3.92(4H, t, J=5.1Hz),  
5.01(2H, s), 7.23(1H, d, J=8.5Hz), 7.62(1H, t, J=7.6Hz), 8.02(1H, t, J=8.3Hz), 8.34(1H, d, J=7.8Hz), 8.39(1H, dd, J=1.2, 8.1Hz),  
8.48(1H, d, J=8.8Hz), 10.42(1H, b)

E I - MS (m/z) : 354(M<sup>+</sup>+1) :

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=353

実施例 8.1 で得られる 2-ブロモメチル-5,7-ジメトキシ-6H-ビラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン 3.00g を無水ジクロロエタン 2.0mL に溶解し、-78℃ で冷却下 1M 三臭化ホウ素ノジエチルエーテル溶液 2.4mL を加え、80℃ で 2 時間攪拌した。反応液を氷水中にあけ、クロロホルムを加え抽出した。クロロホルム層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム) により精製し、2-ブロモメチル-5,7-ジヒドロキシ-6H-ビラゾロ [4.5.1-d, e] アクリジン-6-オン 2.24mg (収率 81.2%)を得た。

上記化合物 1.00g を用いエチレンジアミン 1.80g を加え、以下実施例 8.1 と同様の操作により標記化合物の 2 塩酸塩 1.08mg (92.0%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :

3.23(2H, t, J=6.4Hz), 3.45(2H, t, J=6.6Hz),  
4.83(2H, s), 6.93(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz),

## 参考例1.

## 注射用製剤例

実施例2-8で得られる化合物5mgを1.0ml用無菌褐色バイアルに分注し無菌粉末製剤とする。これを用時滅菌生理食塩水5mlを加え充分振盪攪拌して溶解し、注射液を調製する。

## 参考例2.

## 錠剤製剤例

実施例2-9の化合物1.0mg、ラクトース1.70mg、ボクトスター-チ2.0mg、ヒドロキシプロピルセルロース4mg、ステアリン酸マグネシウム1mgの配合割合で常法により錠剤を調製する。

## 参考例3.

## 坐剤製剤例

実施例2-2の化合物2.0mg、ヴィテブゾールH-1.5(ダイナマイドノーベル社製)7.50mg、ヴィテブゾールE-7.5(ダイナマイドノーベル社製)3.20mgの配合割合で常法により坐剤を調製する。

## 発明の効果

本発明によれば、化合物(1)およびその製理上許容される塩は抗腫瘍活性を有し、抗腫瘍剤として利用され得る。

特許出願人 (102) 協和醣酵工業株式会社

代表者 加藤幹夫



## 手続補正書(自発)

平成1年8月9日



## 特許庁長官

## 1. 事件の表示

平成1年特許第1,35552号

## 2. 発明の名称

ビラゾロアクリドン誘導体

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

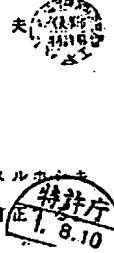
郵便番号 100

住所 東京都千代田区大手町一丁目6番1号

名称 (102) 協和醣酵工業株式会社

(TEL: 03-282-0036)

代表者 加藤幹夫



## 4. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 5. 補正の内容

(1) 明細書第13頁13行目の「ジメチルスルホキシド」を「ジメチルスルホキシド」に訂正 8.10

(2) 同書中、第23~28頁までの第1表中各頁上欄の「R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> R<sub>3</sub>」を「R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> R<sup>3</sup>」に訂正する。

(3) 同書中、第24頁表中の化合物番号14の

「 $\text{NHCOCH}_3$ 」を「 $\text{NHCOCH}_2$ 」に訂正する。

(4) 同書中、第32頁3行目の「ddy マウス」を「ddy 雄マウス」に訂正する。

(5) 同書中、第32頁3行目の「臍腔内」を「尾腔内」に訂正する。

(6) 同書中、第32頁4行目の「5匹」を「10匹」に訂正する。

(7) 同書中、第32頁5~6行目の「ペーレンス・ケルバー法」を「プロピット法」に訂正する。

(8) 同書中、第48頁11行目の「1-(2-カルボキシフェニル)」を「6-アミノ-1-(2-カルボキシフェニル)」に訂正する。

(9) 同書中、第72頁10行目の「3.89(2H, quint, J=6.6Hz)」を「3.69(2H, q, J=6.6Hz)」に訂正する。

(10) 同書中、第74頁5~6行目の「N, N-ジメチルエチレンジアミン」を「2-ジメチルアミ

「エタノール」に訂正する。

(1) 同書中、第74頁下から5行目の「6.86(1H, d, J=8, 1Hz)」を「6.88(1H, d, J=8, 1Hz)」に訂正する。

(2) 同書中、第89頁11行目の「7.85(1H, t, J=8, 3)」を「7.85(1H, t, J=8, 3Hz)」に訂正する。

(3) 同書中、第107頁13行目の「実施例56」を「実施例59」に訂正する。

(4) 同書中、第109頁12行目の「実施例56」を「実施例62」に訂正する。

(5) 同書中、第110頁11行目の「実施例56」を「実施例62」に訂正する。

(6) 同書中、第113頁6行目の「実施例56」を「実施例62」に訂正する。

(7) 同書中、第115頁最下行の「実施例56」を「実施例62」に訂正する。

(8) 同書中、第117頁11行目の「7.81(1H, dt, J=2, 8, 5, 3Hz)」を「7.81(1H, dt, J=2, 8, 8, 0Hz)」に訂正する。

(26) 同書中、第121頁下から2行目の「8.47(1H, td, J=1, 5, ...)」を「8.47(1H, dd, J=1, 5, ...)」に訂正する。

(27) 同書中、第121頁最下行の「11.62(1H, b)」を「11.62(1H, brs)」に訂正する。

(28) 同書中、第123頁5行目の「7.30(1H, b), 7.56(2H, b)」を「7.30(1H, brs), 7.56(2H, brs)」に訂正する。

(29) 同書中、第124頁1行目の「t4, J=1, 4, 7, 5, 8, 4Hz), 8.06(1H, td, J=1, 3, )」を「ddd, J=1, 4, 7, 5, 8, 4Hz), 8.06(1H, ddd, J=1, 3, )」に訂正する。

(30) 同書中、第125頁2行目の「3.13(4H, b), 3.48(4H, b)」を「3.13(4H, brs), 3.48(4H, brs)」に訂正する。

(31) 同書中、第126頁6行目の「7.44(1H, td, J=1, 1, ...)」を「7.44(1H, ddd, J=1, 1, ...)」に訂正する。

(32) 同書中、第126頁7行目の「7.79(1H, td, J=1, 4, ...)」を「7.79(1H, ddd, J=1, 4, ...)」に訂正する。

(20) 同書中、第117頁下から5行目の「2-(N,N-ジエチル)アミノメチル-」を「2-ジエチルアミノメチル-」に訂正する。

(21) 同書中、第118頁3~4行目の「5-ブロモ-2-(N,N-ジエチル)アミノメチル-」を「5-ブロモ-2-ジエチルアミノメチル-」に訂正する。

(22) 同書中、第118頁8行目の「実施例56」を「実施例62」に訂正する。

(23) 同書中、第119頁最下行の「7.49(1H, td, J=1, 1, 7, 8, 7, 6Hz), 7.88(1H, td, )」を「7.49(1H, ddd, J=1, 1, 7, 8, 7, 6Hz), 7.88(1H, ddd, )」に訂正する。

(24) 同書中、第121頁1~2行目の「344(M\*+1): C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>•343」を「342(M\*): C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>•342」に訂正する。

(25) 同書中、第121頁下から4行目の「td, J=1, 5, 5, 5, 8, 2Hz), 7.86(1H, td, J=1, 5, )」を「ddd, J=1, 5, 5, 5, 8, 2Hz), 7.86(1H, ddd, J=1, 5, )」に訂正する。

(33) 同書中、第126頁10~11行目の「104(M\*): C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>•404」を「403(M\*): C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>•403」に訂正する。

(34) 同書中、第126頁下から5行目の「化合物73」を「化合物20」に訂正する。

(35) 同書中、第128頁10行目の「8.22(1H, d, J=8, 1Hz), 」の後に「8.35(2H, s), 」を追加する。

(36) 同書中、第128頁11行目の「8.64(1H, b)」を「9.64(1H, brs)」に訂正する。

(37) 同書中、第131頁下から5行目の「8.39(1H, b)」を「8.39(1H, brs)」に訂正する。

(38) 同書中、第131頁最下行の「2-ビス(2-ヒドロキシエチル)…」を「2-ビス(2-ヒドロキシエチル)…」に訂正する。

(39) 同書中、第131頁下から2行目の「10.42(1H, b)」を「10.42(1H, brs)」に訂正する。